



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL MESTRADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO - ENDODONTIA

GABIANA RODRIGUES FREITAS

PACIENTES COM OSTEOPOROSE TÊM MAIOR PREVALÊNCIA DE LESÕES
PERIAPICAIS? REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS TRANSVERSAIS DE
PREVALÊNCIA

Porto Alegre

2022

GABIANA RODRIGUES FREITAS

PACIENTES COM OSTEOPOROSE TÊM MAIOR PREVALÊNCIA DE LESÕES
PERIAPICAIS? REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS TRANSVERSAIS DE
PREVALÊNCIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica/Endodontia.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Reis Só

Porto Alegre

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha família. A quem agradeço as bases que deram para me tornar a pessoa que sou hoje.

AGRADECIMENTOS

À minha família, meus pais, Arilton e Carmem, minha tia Maura e com um carinho especial, minha avó Enid. Por estarem sempre ao meu lado, me incentivando, dando suporte e por me apoiarem em todos os momentos.

Às colegas Bárbara Rossetti e Luana Roletto que me deram forças para continuar e estar concluindo mais essa etapa da minha trajetória acadêmica. Elas foram meus esteios nos momentos em que tudo parecia desabar. Obrigada por fazerem estarem comigo nesses 4 anos de endodontia entre especialização e mestrado.

Aos colegas Bárbara Capitanio e Theodoro Weissheimer que estiveram sempre dispostos e não mediram esforços para contribuir na construção desse trabalho. Obrigada por serem impecável em todos os momentos.

Ao meu orientador, Marcus Só, cuja assistência, dedicação e conhecimento foram fundamentais para a conclusão dessa dissertação. Quero expressar minha admiração pelo profissional que és. Um exemplo para mim.

A todos os professores que contribuíram com a minha formação acadêmica e pelos conhecimentos que foram fundamentais para a minha trajetória até aqui.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul por proporcionar qualificação profissional e acadêmica.

" O problema fundamental do mundo moderno é que tolos e fanáticos estão sempre com convicção, enquanto os sábios estão cheios de dúvidas."

Bertrand Russell

RESUMO

FREITAS, GABIANA RODRIGUES. 2022. Pacientes com osteoporose têm maior prevalência de lesões periapicais? Revisão sistemática de estudos transversais de prevalência. Dissertação (Pós-Graduação em Odontologia- Clínicas Odontológicas - Endodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.

Objetivos: Essa revisão sistemática teve por objetivo avaliar evidências científicas disponíveis referentes à prevalência de lesões periapicais em dentes de pacientes com osteoporose. **Metodologia:** Pesquisas sistemáticas foram realizadas no PubMed, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science, EMBASE e Open Gray. Apenas foram incluídos estudos clínicos que tenham comparado a prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose com a prevalência de lesões em pacientes sem osteoporose. A qualidade dos estudos e a evidência geral foram avaliadas usando as ferramentas McGuinness e GRADE, respectivamente. **Resultados:** Dos 429 estudos potencialmente relevantes, apenas 2 foram finalmente incluídos, dos quais um foi classificado com risco de viés crítico e o outro moderado risco de viés. Ambos os estudos relataram maior prevalência de lesões periapicais em pacientes portadores de osteoporose do que em pacientes sem osteoporose (OR=3,36; $p<0,0001$) e (OR = 4,2; $p= 0,061$) nos estudos selecionados. A análise GRADE demonstrou qualidade de evidência baixa para os estudos incluídos, apesar de ainda haver forte associação de efeito sobre as evidências. Um dos estudos demonstrou que pacientes osteoporóticos medicados com bisfosfonatos apresentaram menor chance de desenvolver lesões periapicais, especialmente quando o risedronato foi utilizado (OR de 1,34; $p<0,0001$) e pacientes tratados com alendronatos tiveram OR de 1,6 para prevalência de lesão periapical ($p<0,0001$). **Conclusões:** É possível concluir que a existência de lesões periapicais em pacientes portadores de osteoporose foi maior do que em pacientes sem osteoporose. Entretanto, esta evidência foi baixa, sendo necessário um maior número de estudos bem delineados para que essa tendência seja confirmada, bem como cautela na interpretação dos resultados.

Palavras-chave: Endodontia, Osteoporose, Lesões Periapicais, Revisão sistemática

ABSTRACT

FREITAS, GABIANA RODRIGUES. 2022. Patients with osteoporosis have a higher prevalence of periapical lesions? Systematic review of cross-sectional studies of prevalence. Dissertation (Postgraduate in Dentistry, Dental Clinics - Endodontic) – School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.

Objectives: This systematic review aimed to evaluate available scientific evidence regarding the prevalence of periapical lesions in teeth of patients with osteoporosis. **Methodology:** Systematic searches were performed on PubMed, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science, EMBASE and Open Gray. Only clinical studies that compared the prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis with the prevalence of lesions in patients without osteoporosis were included. The quality of the studies and the overall evidence were assessed using the McGuinness and GRADE tools respectively. **Results:** Of the 429 potentially relevant studies, only 2 were finally included, of which one was classified as having a critical risk of bias and the other a moderate risk of bias. Both studies reported a higher prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis than in patients without osteoporosis (OR=3.36; $p<0.0001$) and (OR=4.2; $p=0.061$) in selected studies. GRADE analysis demonstrated low quality of evidence for the included studies, although there was a strong association of effect on the evidence. In one of the studies, it was shown that osteoporotic patients treated with bisphosphonates had a lower chance of developing periapical lesions, specially when risedronate was used (OR 1.34; $p<0.0001$) and patients treated with alendronate had an OR of 1.6 for prevalence of periapical lesion ($p<0.0001$). **Conclusions:** It is possible to conclude that the existence of periapical lesions in patients with osteoporosis was higher than in patients without osteoporosis. However, this evidence was low, requiring a greater number of well-designed studies for this trend to be strongly confirmed, as well as caution in interpreting the results.

Keywords: Endodontics, Osteoporosis, Periapical Lesions, Systematic Review.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	09
Lista de figuras do artigo científico.....	09
Lista de tabelas do artigo científico.....	09
1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA.....	10
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivo Específico.....	13
2.3 Pergunta de Pesquisa.....	13
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	14
Resumo.....	14
Abstract.....	16
Introdução.....	17
Materiais e Métodos.....	18
Resultados.....	22
Discussão.....	29
Conclusão.....	32
Referências.....	33
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
Anexo 1 - Registro do protocolo de revisão sistemática na base PROSPERO.....	44
Anexo 2 – Estratégias de buscas por banco de dados.....	54
Apêndice 1- Normas da revista Clinical Oral Investigation.....	55

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Lista de figuras do artigo científico

Figura 1: Fluxograma da identificação do estudo e processo de triagem adaptado de recomendação PRISMA.

Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o esquema comum da Cochrane Collaboration para viés e ferramenta McGuinness LA e Higgins JPT, 2020.

Lista de tabelas do artigo científico

Tabela 1. Extração de Dados. Características e principais resultados dos estudos incluídos.

Tabela 2. Força de evidência pela ferramenta GRADE.

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica que se caracteriza pela redução da massa óssea e deterioração da microestrutura do tecido ósseo (COSMAN *et al.*, 2015) com consequente aumento na fragilidade e suscetibilidade a fratura (KANIS *et al.*, 2019). Essa alteração afeta ambos os sexos e todas as raças, aumentando a prevalência com a idade (WRIGHT, LOOKER *et al.*, 2014). Estima-se que acometa 30% das mulheres pós-menopausa, pois nessa fase há redução dos níveis de estrogênio (KANIS, 1997). Considerando a função estrogênica e seus efeitos, a falta desse hormônio pode levar a um desequilíbrio na remodelação óssea, favorecendo em última instância sua reabsorção (KERSCHAN-SCHINDL *et al.*, 2018). É estimado também que acometa metade da população acima de 65 anos e cerca de 200 milhões de pessoas no mundo sofram de osteoporose (REGINSTER e BURLET, 2006; RICHARD *et al.*, 2007; WRIGHT *et al.*, 2014).

Os indivíduos acometidos por essa doença apresentam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias devido à carência de estrogênio (WANG e MCCAULEY, 2016), o que resulta em perda óssea independentemente da presença de biofilme (KIM *et al.*, 2015; RICHA, PURANIK e SHRIVASTAVA, 2017). A perda de massa óssea acontece quando o processo de remodelação está em desequilíbrio (KHOSLA e RIGGS, 2005; ROUX, AMAZIT *et al.*, 2002), ou seja, quando a atividade osteoclástica prevalece sobre a osteoblástica (RACHNER *et al.*, 2011) de tal maneira que a quantidade de osso reabsorvido é maior que o neoformado (LERNER, 2006).

A osteoporose pode ser associada indiretamente a alterações em saúde bucal (DERVIS, 2005), pois a densidade mineral óssea reduzida associada a alterações no padrão trabecular podem levar a reabsorção óssea facilitada para maior invasão de microrganismos (BANDO *et al.*, 1998; WEYANT, PEARLSTEIN e CHURAK, 1999). Consequentemente, o reparo ósseo em indivíduos osteoporóticos pode ser mais lento e com menor qualidade do osso neoformado (HOLLINGER, ONIKEPE e MACKRELL, 2008). Em casos de infecção, há interação entre a resposta imune e o desafio microbiano, ativando o recrutamento de células inflamatórias, gerando citocinas, elaborando enzimas e ativando osteoclastos (LIU *et al.*, 2010). Através deste processo, que provoca a ação osteoclástica, a resposta reabsortiva do osso alveolar na presença de infecções periodontais pode ser agravada (WANG e

MCCAULEY, 2016) e estudos mostram associação entre a presença de osteoporose e ocorrência de doença periodontal (DUARTE, DE ASSIS *et al.*, 2004; LIU, LIU *et al.*, 2015). Dessa forma, a osteoporose ou a baixa densidade mineral óssea sistêmica deve ser considerada como um fator de risco para progressão da doença periodontal (ESFAHANIAN, SADIGHI e SADIGHI, 2012; MARTINEZ, GONZALEZ e MACHUCA, 2010; RENHARDT, PAYNE e MAZE, 1999; SAVIC *et al.*, 2017;). Entretanto, há pouca evidência que relaciona osteoporose com lesões periapicais.

Assim como na doença periodontal, sabe-se que a infecção bacteriana possui papel fundamental no desenvolvimento e manutenção da periodontite apical, resultando na reabsorção óssea alveolar dos tecidos perirradiculares (KAKEHASHI *et al.*, 1965; QIAN, GUAN e BIAN, 2016; SIDDIQUI *et al.*, 2019;) e está principalmente relacionada às respostas inflamatórias e imunológicas do hospedeiro (SIQUEIRA *et al.*, 2011). Onde fatores sistêmicos, como hormônios, também desempenham um papel fundamental na patogênese da periodontite apical. Em estudos realizados em animais, a relação entre a deficiência de estrogênio e lesões periapicais vem sendo confirmada e associada a lesões periapicais maiores (BRASIL *et al.*, 2017). O estudo de GUAN e colaboradores (2020) relatou um potencial mecanismo subjacente ao desenvolvimento de lesão de periodontite apical mediada por deficiência de estrogênio, mas a forma que esse hormônio regula a resposta inflamatória local ainda não é completamente compreendido.

Estes estudos vem fornecendo informações importantes que auxiliam na compreensão do desenvolvimento de periodontite apical em mulheres no período pós-menopausa e, consequentemente, relacionando a baixa densidade mineral óssea com o aumento de lesões perirradiculares, precedendo pesquisas clínicas sobre o tema. Dessa forma é possível acreditar que a osteoporose gere alguma interferência no desenvolvimento e reparo de lesões periapicais de origem endodôntica.

Além disso, estudos estão sendo realizados, mostrando relação entre a presença de lesões periapicais radiolúcidas e baixa densidade óssea mineral em humanos (KATZ e ROTSTEIN, 2021, LÓPEZ-LÓPEZ *et al.*, 2015). Entretanto, ainda não há estudos clínicos bem delineados com essa temática e os poucos estudos existentes são em sua maioria transversais. Nesse contexto, essa é a primeira revisão sistemática sobre a prevalência de lesões periapicais de origem endodôntica em dentes de pacientes com osteoporose.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo pesquisar na literatura científica disponível, por meio de uma revisão sistemática, se há evidências que apoiam maior prevalência de lesões periapicais em dentes de pacientes com osteoporose do que dentes em pacientes sem osteoporose.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as evidências científicas disponíveis referentes à prevalência de lesões periapicais em dentes de pacientes com osteoporose.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar as evidências científicas existentes sobre a prevalência de dentes com lesão periapical em pacientes com osteoporose;

Comparar as evidências científicas sobre prevalência de dentes com lesão periapical de pacientes com e sem osteoporose.

2.3 PERGUNTA DE PESQUISA

Pacientes com osteoporose têm maior prevalência de lesões periapicais?

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Este artigo científico foi redigido de acordo com as normas da revista Clinical Oral Investigation.

PACIENTES COM OSTEOPOROSE TÊM MAIOR PREVALÊNCIA DE LESÕES PERIÁICAIS? REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS TRANSVERSAIS DE PREVALÊNCIA

Gabiana Rodrigues Freitas¹, Bárbara Luzia Capitanio¹, Theodoro Weissheimer¹, Marcus Vinicius Reis Só².

1 Aluno do programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 Professor Associado de Endodontia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Autor para correspondência: Dr. Marcus Vinicius Reis Só, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2492, sala 503, CEP: 90035 - 003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, Email: endo-so@hotmail.com

RESUMO

Objetivos: Essa revisão sistemática tem por objetivo avaliar evidências científicas disponíveis referentes à prevalência de lesões periapicais em dentes de pacientes com osteoporose.

Materiais e métodos: As buscas sistemáticas foram realizadas no PubMed, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science, EMBASE e Open Gray. Apenas foram incluídos estudos clínicos que tenham comparado a prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose com a prevalência de lesões em pacientes sem osteoporose. A qualidade dos estudos e a evidência geral foram avaliadas usando as ferramentas McGuinness e GRADE respectivamente.

Resultados: Dos 429 estudos potencialmente relevantes, apenas 2 foram finalmente incluídos, dos quais um foi classificado com risco de viés crítico e o outro moderado risco de viés. Ambos os estudos relataram maior prevalência de lesões

periapicais em pacientes portadores de osteoporose do que em pacientes sem osteoporose (OR=3,36; $P<0,0001$) e (OR = 4,2; $P= 0,061$) nos estudos selecionados. A análise GRADE demonstrou qualidade de evidência baixa para os estudos incluídos, apesar de ainda haver forte associação de efeito sobre as evidências.

Conclusões: É possível concluir que a existência de lesões periapicais em pacientes portadores de osteoporose foi maior do que em pacientes sem osteoporose. Entretanto, a força desta evidência foi considerada baixa, sendo necessário um maior número de estudos bem delineados para que essa tendência seja fortemente confirmada, bem como cautela na interpretação dos resultados.

Relevância Clínica: Dentre as limitações dessa primeira revisão sistemática avaliando as evidências científicas disponíveis referentes à prevalência de lesões periapicais de origem endodôntica em dentes de pacientes com osteoporose, pode-se sugerir ao clínico ter maior atenção ao avaliar pacientes com osteoporose, pois podem ter maior prevalência de lesões periapicais.

Palavras-chave: Endodontia, Osteoporose, Lesões Periapicais, Revisão sistemática.

ABSTRACT

Objectives: This systematic review aims to evaluate available scientific evidence regarding the prevalence of periapical lesions of teeth of patients with osteoporosis.

Materials and Methods: Systematic searches were performed in PubMed, Cochrane Library, SCOPUS, Web of Science, EMBASE and Open Gray. Only clinical studies that compared the prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis with the prevalence of lesions in patients without osteoporosis were included. The quality of the studies and the overall evidence were assessed using the McGuinness and GRADE tools respectively.

Results: Of the 429 potentially relevant studies, only 2 were included, of which one was classified as having a critical risk of bias and the other a moderate risk of bias. Both studies reported a higher prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis than in patients without osteoporosis (OR=3.36; $P<0.0001$) and (OR=4.2; $P=0.061$). GRADE analysis demonstrated low quality of evidence for the included studies, although there was a strong association of effect on the evidence.

Conclusions: It is possible to conclude that the existence of periapical lesions in patients with osteoporosis was higher than in patients without osteoporosis. However, this evidence was low, requiring a greater number of well-designed studies for this trend to be strongly confirmed, as well as caution in interpreting the results.

Clinical Relevance: Among the limitations of this first systematic review evaluating the available clinical evidence regarding the prevalence of periapical lesions of endodontic origin in teeth of patients with osteoporosis, it can be suggested that the clinician should pay greater attention when evaluating patients with osteoporosis as they may have a higher prevalence. of periapical lesions.

Keywords: Endodontics, Osteoporosis, Periapical Lesions, Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica caracterizada pela redução da massa óssea e deterioração da microestrutura do tecido ósseo [1] com consequente aumento na fragilidade e suscetibilidade a fratura [2]. A perda de massa óssea acontece quando o processo de remodelação está em desequilíbrio [3, 4], ou seja, quando a atividade osteoclástica prevalece sobre a osteoblástica [5]. Essa alteração afeta ambos os sexos e todas as raças, aumentando a prevalência com a idade [6]. Estima-se que acometa 30% das mulheres pós-menopausa [7], metade da população acima de 65 anos e cerca de 200 milhões de pessoas no mundo [6, 8, 9].

A osteoporose pode ser associada indiretamente a alterações em saúde bucal [10], já que a densidade mineral óssea reduzida associada a alterações no padrão trabecular podem levar a reabsorção óssea, facilitando a invasão de microrganismos [11, 12]. Conseqüentemente, o reparo ósseo em indivíduos osteoporóticos pode ser mais lento e com menor qualidade do osso neoformado [13]. Atualmente, estudos mostram associação entre a presença de osteoporose e ocorrência de doença periodontal [14, 15], entretanto, há pouca evidência relacionando osteoporose com periodontite apical.

Assim como na doença periodontal, a infecção bacteriana possui papel fundamental no desenvolvimento e manutenção da periodontite apical, resultando na reabsorção óssea alveolar dos tecidos perirradiculares [16-18] e está principalmente relacionada às respostas inflamatórias e imunológicas do hospedeiro [19]. A associação entre osteoporose e periodontite apical vem sendo estudada em modelos animais [20-22]. Nos estudos de Brasil *et al.* (2017), Xiong *et al.* (2007) e Romualdo *et al.* (2018) foi observado que, ratas após ovariectomia, tiveram agravamento da condição inflamatória e apresentaram lesões perirradiculares maiores. Estes estudos vêm auxiliando na compreensão do desenvolvimento de periodontite apical em mulheres no período pós-menopausa e, conseqüentemente, relacionando a baixa densidade mineral óssea com o aumento de lesões perirradiculares, precedendo pesquisas clínicas sobre o tema.

Assim, é possível acreditar que a osteoporose gere alguma interferência no desenvolvimento e reparo de lesões periapicais de origem endodôntica. Além disso, os estudos em humanos demonstraram relação entre a presença de lesões periapicais radiolúcidas e baixa densidade óssea mineral [23, 24]. Nesse contexto, essa é a primeira revisão sistemática sobre este tema, cujo objetivo foi avaliar as evidências científicas disponíveis referentes à prevalência de lesões periapicais de origem endodôntica em dentes de pacientes com osteoporose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi previamente registrada e protocolada no banco de dados International Prospective Register of Systematic Reviews in Health and Social Care (PROSPERO, National Institute for Health Research, UK), sob o número de registro CRD42021267558 e foi conduzida seguindo as recomendações fornecidas pelas diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) [25]. A revisão sistemática foi baseada na seguinte questão: Pacientes com osteoporose têm maior prevalência de lesões periapicais? A hipótese nula (H_0) é de que não há maior prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose do que em pacientes sem osteoporose.

Estratégia de Pesquisa

A busca foi conduzida de maneira independente por dois pesquisadores (G.R.F. e B.L.C.) nas plataformas PubMed, Cochrane Libraty, SCOPUS, Web of Science, EMBASE e Open Gray. Foram selecionados artigos publicados até março de 2022, sem restrições de linguagem ou ano de publicação. Para tal, foram utilizados os descritores mais citados em publicações anteriores referentes a este tema, combinando termos MeSH (Medical Subject Heading) e termos comuns ao assunto. Em cada banco de dados, os seguintes descritores foram combinados: “*Osteoporosis*”, “*Osteoporosis, Age-Related*”, “*Osteoporosis, Post-Traumatic*”, “*Osteoporosis, Senile*”, “*Osteoporosis, Involutional*”, “*Senile Osteoporosis*”,

“Biphosphonate”, “BoneLoss, Age-Related”, “Age-Related Osteoporosis”, “Metabolic Bone Diseases”, “Bone Diseases, Metabolic”, “Bone Demineralization, Pathologic”, “Pathologic Bone Demineralization”, “apical periodontitis”, “periapical lesion”, “Periapical Periodontitis”, “Periapical diseases” e “Periodontitis, apical”. Os descritores “AND” e “OR” foram aplicados para combinar os termos e estabelecer uma estratégia de pesquisa. Complementarmente, foi realizada uma busca manual por publicações relevantes nas referências dos artigos selecionados e estas foram pesquisadas no banco de dados PubMed.

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para a seleção de estudos foram baseados na estratégia PECOS [25-27], da seguinte forma:

- P (population): Dentes humanos permanentes;
- E (exposition): Osteoporose;
- C (comparison): Ausência de osteoporose;
- O (outcome): Lesões periapicais;
- S (study design): Estudos transversais de prevalência.

Apenas foram incluídos estudos clínicos que tenham comparado a prevalência de lesões periapicais em dentes de pacientes com osteoporose com a prevalência de lesões periapicais em dentes de pacientes sem osteoporose.

Critérios de Exclusão

Estudos que não abordam o tema proposto e que não tenham avaliado prevalência de lesões periapicais em dentes de paciente com osteoporose, estudos em modelo animal, *“in-vitro”*, artigos opinativos, cartas, resumos de conferências, relatos de caso e série de casos foram desconsiderados.

Seleção dos Estudos

Dois autores independentes (G.R.F. e B.L.C.) foram responsáveis pela seleção dos estudos. Duplicatas foram identificadas e removidas para que fossem consideradas uma única vez usando Endnote web software (www.endnoteweb.com).

Daqueles passíveis de inclusão, foram selecionados e lidos os títulos e resumos. Quando necessário, para determinar a inclusão ou não do estudo baseados nos critérios de elegibilidade através da estratégia PECOS, o texto completo foi lido e avaliado.

Os trabalhos que se encaixaram nos critérios de inclusão foram acessados e lidos integralmente. Os estudos selecionados foram checados por ambos os autores e, em caso de discordâncias, um terceiro e mais experiente autor (M.V.R.S.) foi responsável pela decisão e os resultados foram registrados em uma planilha Excel.

Extração dos dados

Dois autores independentes (G.R.F. e B.L.C.), foram responsáveis pela extração dos dados. Onde as seguintes informações foram retiradas dos estudos: nome do(s) autor(es), ano de publicação, grupos avaliados, método de verificação da presença da lesão, método de identificação da osteoporose, momentos das avaliações, controle farmacológico, resultados e considerações finais. Frente a possíveis discordâncias, um terceiro e mais experiente autor (M.V.R.S.) foi responsável pela decisão. Os resultados foram registrados em uma planilha.

Análise de Qualitativa

A avaliação de risco metodológico de viés para cada estudo foi realizada por dois autores independentes (G.R.F. e B.L.C.) e em caso de desacordo, foi definido por um terceiro autor (M.V.R.S.).

O risco de viés foi avaliado por meio de uma adaptação de métodos utilizados em duas revisões sistemáticas prévias de GORMAN; RAY; BURKE, 2016 [28] e SILVA *et al.*, 2018 [29]. Os seguintes parâmetros foram utilizados para avaliar o risco de viés de cada artigo: Fatores de confundimento, seleção dos participantes do estudo, classificação das intervenções, desvio das avaliações pretendidas, dados faltantes, mensuração do desfecho e seleção dos resultados relatados.

Critérios para verificação de viés:

1- Fatores de confundimento: Fatores sistêmicos (tabagismo, alcoolismo e diabetes e câncer). “Baixo” quando todos os fatores de confundimento foram controlados na metodologia do estudo ou na análise estatística; “Moderado” quando fatores de confundimento foram parcialmente controlados; “Sério” quando nenhum

dos fatores de confundimento foram controlados; “Crítico” quando os fatores de confundimento não foram nem discutidos.

2- Seleção dos participantes para o estudo: “Baixo” quando todos os participantes elegíveis foram incluídos no estudo; “Moderado” quando a seleção dos participantes poderia estar relacionada com o desfecho; “Sério” quando a seleção dos participantes estava relacionada com o desfecho; “Crítico” quando o processo de seleção dos participantes não foi descrito.

3- Classificação das intervenções: “Baixo” quando os exames para identificação das variáveis analisadas foram adequadamente descritos; “Moderado” quando houve falta de alguma informação sobre os exames realizados para identificação das variáveis analisadas, mas que não fosse relevante para o adequado diagnóstico; “Sério” quando os exames realizados para identificação das variáveis analisadas não foram adequadamente descritos; “Crítico” quando os exames realizados para identificação das variáveis analisadas não foram descritos.

4- Desvio das avaliações pretendidas: “Baixo” quando não ocorreram diferenças na realização dos exames entre os participantes do estudo; “Moderado” quando ocorreram diferenças na realização dos exames entre os participantes do estudo, mas que não afetaram o desfecho; “Sério” quando ocorreram diferenças na realização dos exames entre os participantes do estudo e foram necessárias mudanças na amostra ou nas intervenções; “Crítico” quando ocorreram muitas diferenças na realização dos exames entre os participantes do estudo.

5- Dados faltantes: “Baixo” quando os dados foram bem reportados: quantidade de dentes presentes, número de dentes apresentando lesão periapical, mensuração da densidade mineral óssea; “Moderado” quando houve falta de algum dado, mas que não fosse relevante para o desfecho do estudo; “Sério” quando houve falta de algum dado relevante para o desfecho do estudo; “Crítico” quando houve falta de muitos dados relevantes para o desfecho do estudo.

6- Mensuração do desfecho: “Baixo” quando uma metodologia adequada foi utilizada para verificar a presença de lesão periapical; “Moderado” quando não foi utilizada a metodologia mais adequada para verificar a presença de lesão periapical, mas esta foi adequadamente descrita; “Sério” quando não foi utilizada uma metodologia adequada para verificar a presença de lesão periapical e esta não foi adequadamente descrita; “Crítico” quando a metodologia utilizada não foi descrita.

7- Seleção dos resultados relatados: “Baixo” quando a presença de lesão periapical foi relatada adequadamente; “Moderado” quando a presença de lesão periapical foi adequadamente relatada, mas não foi descrita; “Sério” quando houve muita discrepância na descrição dos dados entre os grupos; “Crítico” quando houve falta de informações a respeito da presença de lesão periapical.

Foi atribuído um “sim” onde os parâmetros foram encontrados, e um “não” frente à ausência deles. Artigos onde apenas um ou dois destes parâmetros foram encontrados foram classificados como alto risco de viés; aqueles que apresentaram três ou quatro parâmetros foram considerados com médio risco de viés; os que apresentaram cinco ou seis parâmetros, baixo risco de viés. Dois autores (G.R.F. e B.L.C.) avaliaram independentemente a qualidade metodológica de cada estudo incluído na revisão, e um terceiro autor (M.V.R.S.) validou a análise.

Análise da força da evidência

A força da evidência dos estudos incluídos foi acessada pela ferramenta Grading of Recommendations Assessments, Development, and Evaluation (GRADE), disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> [30].

A ferramenta GRADE possui cinco domínios que podem reduzir ou aumentar a qualidade da evidência, sendo eles:

- Risco de viés;
- Inconsistência;
- Indireção;
- Imprecisão;
- Outras considerações (viés de publicação, efeito de grande magnitude, direção dos potenciais fatores de confusão residuais, gradiente dose-resposta).

RESULTADOS

Seleção dos Estudos

A triagem inicial das bases de dados resultou em 429 artigos e após a remoção dos duplicados restaram 207, como exibido no diagrama de fluxo (figura 1). A partir da leitura dos títulos e resumos dos 207 estudos restantes, foram selecionados 10 artigos elegíveis (Alam *et al.*, 2020 [31], Katz e Rotstein, 2021 [24],

Licks *et al.*, 2010 [32], López-López *et al.*, 2015 [23], Pizzo *et al.*, 2010 [33], Sasaki *et al.*, 2016 [34], Sophereniaa *et al.*, 2019 [35], Sultan e Rao 2011 [36], Erdogan *et al.*, 2009 [37], López-López *et al.*, 2011 [38]), os quais preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para leitura completa do texto.

Um estudo foi excluído por ser uma revisão de literatura (Sophereniaa *et al.*, 2019 [35]). Cinco estudos foram excluídos por não comparar a prevalência de lesões periapicais em pacientes com e sem osteoporose (Alam *et al.*, 2020 [31], Licks *et al.*, 2010 [32], Sasaki *et al.*, 2016 [34], Erdogan *et al.*, 2010 [37], López-López *et al.*, 2011 [38]). E dois estudos foram excluídos por avaliar lesões de origem periodontal (Pizzo *et al.*, 2010 [33], Sultan e Rao 2011 [36]). Portanto, dois estudos foram incluídos na presente revisão (López-López *et al.*, 2015 [23], Katz e Rotstein, 2021 [24]).

Dos dois estudos observacionais se enquadraram nos critérios de seleção e foram incluídos neste estudo. Um estudo transversal de López-Lopéz *et al.*, 2015 setenta e cinco mulheres pós-menopausa com idade superior a 50 anos foram recrutadas. A densidade óssea mineral foi mensurada através da absorciometria de raio x de energia dual. Três grupos foram estabelecidos: 1- osso saudável, 2- osso osteopênico e 3 - osso osteoporótico. As lesões periapicais foram diagnosticadas com base nas radiografias panorâmicas digitais. Os resultados demonstraram que 25% das mulheres tanto do grupo osteopênico quanto osteoporótico apresentaram pelo menos 1 lesão periapical, enquanto essa mesma prevalência existia em apenas 7,4% do grupo das mulheres com osso saudável (odds ratio (OR) = 4.2; p = 0.061). O segundo é um estudo retrospectivo Katz e Rotztein (2021) valeram-se dos dados integrados do Serviço de Saúde do Hospital da Universidade da Flórida no período de 2011 a 2020. Os dados do diagnóstico correspondente a osteoporose e lesão periapical foram retirados através de uma busca no banco de dados deste serviço de saúde. De uma população de 1. 644.953 de pacientes do hospital, 8715 apresentavam lesões periapicais. Um total de 42.292 apresentavam-se com diagnóstico de osteoporose. Um total de 754 pacientes com osteoporose apresentavam também lesão periapical. A prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose foi de 1,78% comparado ao 0,52% da população de pacientes do hospital. O OR para a prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose foi 3,36 e estatisticamente significativa.

Extração de dados

A Tabela 1 apresenta as características e principais resultados dos estudos incluídos.

Quanto ao método de diagnóstico para osteoporose, ambos os estudos utilizaram método radiográfico [23, 24] e o estudo de López-López *et al.* (2015) ainda utilizou densitometria óssea.

Em relação ao diagnóstico de lesões periapicais, ambos utilizaram radiografias. López-López *et al.* (2015) utilizaram radiografias panorâmicas digitais, enquanto o estudo de Katz e Rotstein (2021) não especificou o método.

Apenas o estudo de Katz e Rotstein (2021) deu ênfase às drogas utilizadas no controle farmacológico dos pacientes com osteoporose, analisando também a diferença entre pacientes tratados com bisfosfonatos (alendronato e risedronato) e pacientes que não administram este tipo de medicação.

Ambos os estudos relataram maior prevalência de lesão periapical em pacientes com osteoporose [23, 24]. Katz e Rotstein (2021) ainda demonstraram que pacientes osteoporóticos medicados com bisfosfonatos apresentaram menor chance de desenvolver lesões periapicais, especialmente quando risedronato é utilizado.

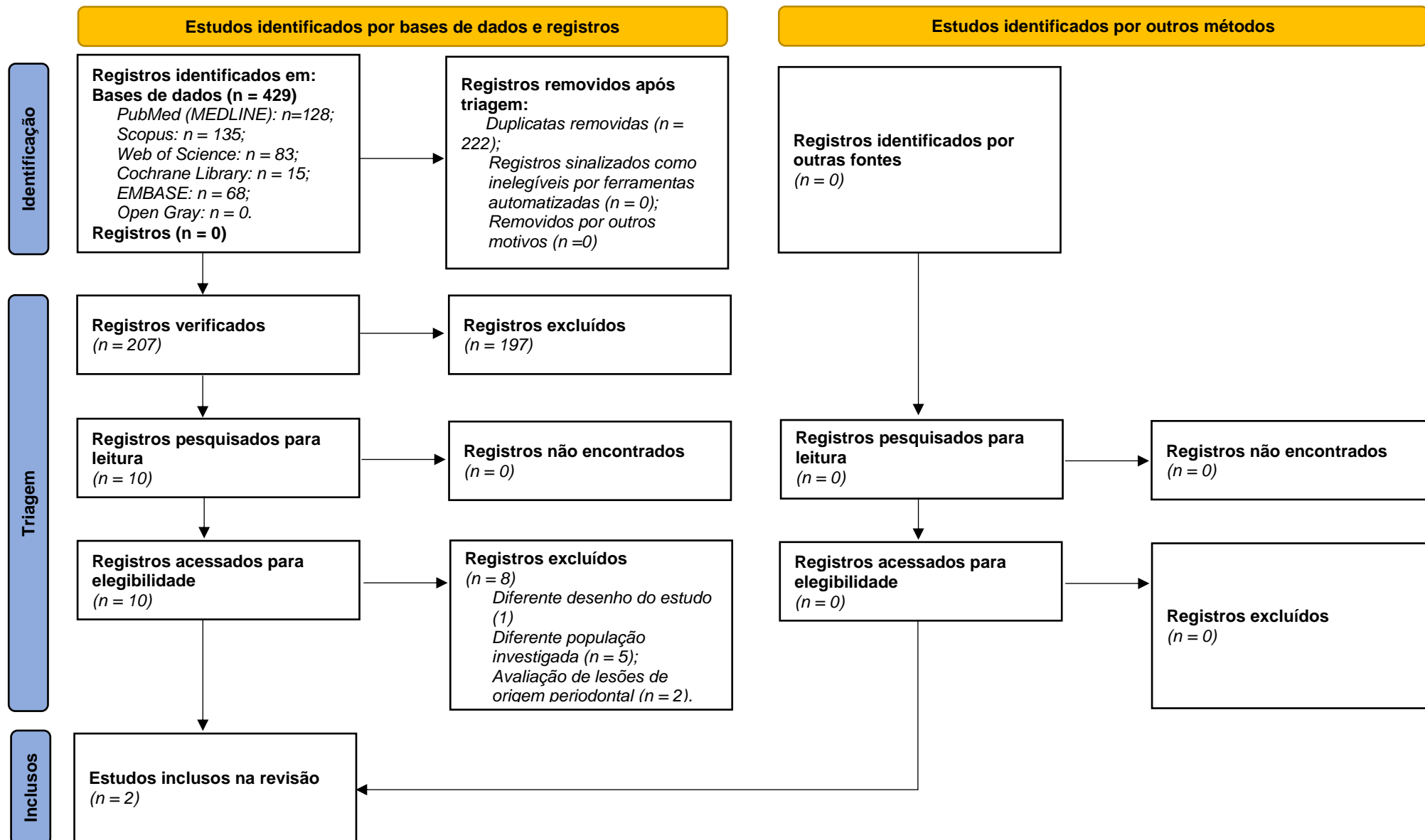


Figura 1. Fluxograma da identificação do estudo e processo de triagem adaptado de recomendação PRISMA.

Detalhes da Publicação	Número de Participantes Total (N)	Número de Pacientes por Grupo				Participantes por Sexo (N)	
		Com osteoporose e sem lesão periapical	Com osteoporose e com lesão periapical	Com osteopenia e sem lesão periapical	Com osteopenia e com lesão periapical	Homens	Mulheres
Katz & Rotstein., 2021	1.644.953	41.538	754	-	-	741.955 (45,1%)	902.998 (54,9%)
Prevalence of Periapical Lesions in Patient with Osteoporosis							
EUA							
López-López et al., 2015	75	9	3	27	9	0 (0%)	75 (100%)
Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women							
ESPANHA							

Detalhes da Publicação	Método de Diagnóstico de Osteoporose	Método de Diagnóstico de Lesões Periapicais	Controle Farmacológico da Osteoporose	Desfechos	Achados Principais
Katz & Rotstein., 2021	Clínico Radiográfico	Radiográfico (Não especificado)	Bisfosfonatos (BP- Alendronato e Risedronato)	Prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose 1,78% (n=754) OR (odds ratio): 3,36 (p<0,0001) prevalência de lesão periapical em pacientes com osteoporose OR: 2,35 Lesão periapical em pacientes com osteoporose tratados com BPs OR: 3,52 (p<0,0001) Não tratados com BPs. OR: 1,6 (p<0,0001) Tratados com alendronatos para prevalência de lesão periapical. OR: 1,34 (p<0,0001) Tratados com risedronato, tiveram	A prevalência de lesão periapical é significativamente maior em pacientes com osteoporose. Pacientes com osteoporose medicados com BPs apresentam menor chance de desenvolver lesões periapicais quando o risedronato é utilizado.
Prevalence of Periapical Lesions in Patient with Osteoporosis					
EUA					
López-López et al., 2015	Densitometria Óssea Radiográfico	Radiográfico (Panorâmica Digital)	Não relatado	Osteopênicos e osteoporóticos = 25% das pacientes apresentaram pelo menos uma lesão periapical (OR= 4,2; p= 0,061). Associação marginalmente significativa foi encontrada relacionando baixa densidade mineral óssea e a presença de lesões periapicais (OR= 1,9; p= 0,05).	A baixa densidade mineral óssea em mulheres no período pós menopausa está marginalmente associada a maior frequência de lesões periapicais.
Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women					
ESPANHA					

Tabela 1 – Características e principais resultados dos estudos incluídos.

Avaliação da qualidade

A figura 2 resume o risco de viés dos estudos observacionais analisados. Dos dois estudos, um recebeu classificação crítica e o outro moderada. O estudo de Katz e Rotstein (2021) apresentou risco de viés crítico, com dois domínios apresentando classificação crítica: viés de confundimento e método de mensuração do desfecho. O estudo de López-López *et al.*, (2015) foi classificado com risco de viés moderado, dois domínios apresentando classificação moderada: viés de seleção dos participantes do estudo e método de mensuração do desfecho.

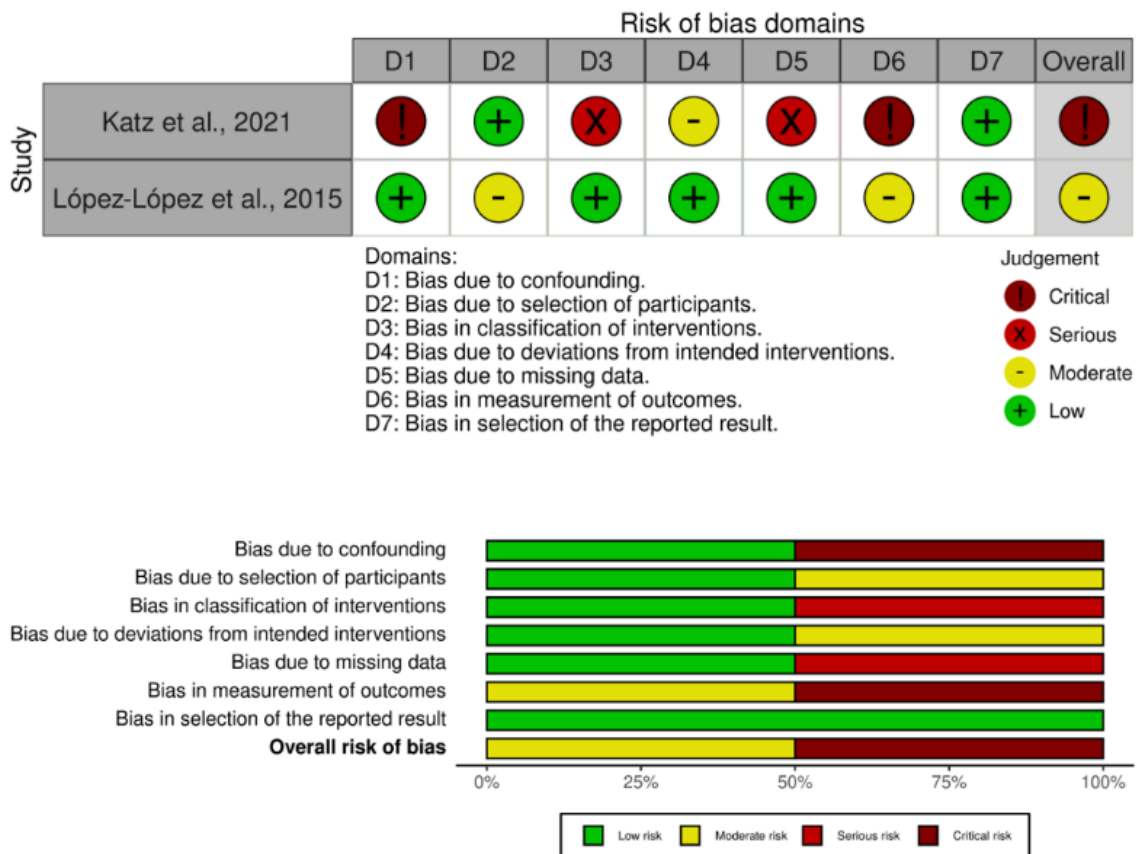


Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o esquema comum da Cochrane Collaboration para viés e ferramenta McGuinness LA e Higgins JPT, 2020 [39].

Força da Evidência

Os resultados da ferramenta GRADE estão apresentados na Tabela 2. Ambos os estudos observacionais analisados receberam classificação “grave” para risco de viés e classificação “não grave” para inconsistência, evidência direta e imprecisão. Foi demonstrada uma qualidade de evidência baixa para os estudos incluídos, apesar de ainda haver forte associação de efeito sobre as evidências.

Certainty assessment						
Number of studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Overall certainty of evidence
2 observational studies	Serious ^a	Not serious	Not serious ^b	Not serious	Strong association Dose response gradient	⊕⊕○ ○ LOW

a. One study was classified as moderate risk of bias, and other as critical risk of bias;

Tabela 2. Força de evidência pela ferramenta GRADE.

DISCUSSÃO

A osteoporose é uma doença que afeta a massa óssea [1], é viável acreditar em uma possível interferência no desenvolvimento e reparo de lesões periapicais de origem endodôntica (periodontite apical). A associação entre osteoporose e periodontite apical vem sendo estudada em modelos animais [20-22] e poucos estudos em humanos, sendo a maioria deles estudos transversais. Sendo assim essa é a primeira revisão sistemática sobre esta temática, cujo objetivo foi avaliar as evidências científicas disponíveis referentes à prevalência de lesões periapicais de origem endodôntica em dentes de pacientes com osteoporose.

Pacientes com osteoporose e tratados com algum tipo de bisfosfonato apresentaram 1,25% de prevalência de lesões periapicais quando comparados com o 0,52% da amostra geral de pacientes do hospital, e um OR de 2,35.

Com relação a análise do risco de viés dos estudos incluídos cumpre ressaltar

algumas importantes ponderações. No estudo de Katz e Rotstein (2021), foi observado risco crítico de viés especialmente em relação a fatores de confusão e metodologia utilizada para diagnóstico das variáveis do estudo. Fatores de confusão, como diabetes e tabagismo, que podem interferir nos resultados, não foram abordados [40]. Em relação ao diagnóstico da lesão periapical, não há informações a respeito de qual técnica radiográfica foi utilizada.

No estudo de López-López e colaboradores (2015), o risco de viés foi classificado como moderado, levando em consideração a seleção dos participantes e a metodologia utilizada para diagnóstico. A seleção dos participantes foi por conveniência e incluiu apenas mulheres pós-menopausa, as quais são mais suscetíveis à osteoporose [41].

Em ambos os estudos foi detectado elevado viés de avaliação. No estudo de Katz e Rotstein (2021), o diagnóstico de osteoporose foi realizado por meio de exames clínicos e radiográficos e no de López-López et al. (2015) foi através de densitometria óssea e radiografias. Na investigação das lesões periapicais o primeiro não especifica qual o tipo de exame radiográfico utilizado, já o último utilizou radiografias panorâmicas digitais. Em relação ao uso de radiografias panorâmicas como método diagnóstico para lesões de origem endodôntica, é lícito afirmar que esta tem menor precisão e sensibilidade na detecção de lesões quando comparada a radiografia periapical e a tomografia computadorizada de feixe cônico, as quais, seriam métodos mais apropriados para a análise da presença de lesão periapical [42, 43].

Além disso, no estudo de López-López, *et al.* (2015) não foi considerado o uso de nenhum tipo de medicação para controle da osteoporose, enquanto o de Katz e Rotstein (2021) avalia também os pacientes que fazem uso de controle farmacológico da osteoporose através de bisfosfonados, separando-os por tipo de medicamento (alendronato e risedronato) e relata que pacientes medicados tem menos chance de desenvolver lesões periapicais, especialmente aqueles que fazem uso do risedronato.

A qualidade geral das evidências foi classificada como baixa. Para esta análise, foi utilizada a ferramenta GRADE. O sistema classifica a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa e muito baixa, de acordo com fatores que

consideraram a limitação do estudo, a inconsistência, a imprecisão, o direcionamento da evidência e o viés da publicação.

No domínio “limitação do estudo”, o qual corresponde a validação interna do estudo quanto aos critérios metodológicos utilizados para controlar os vieses do estudo, foi possível detectar falha no uso de instrumento válido para mensurar o desfecho, tais como o uso de radiografias panorâmicas ou nenhum método de imagem citado para o diagnóstico das lesões periapicais. Além disso, por tratar-se de estudos observacionais transversais e retrospectivos não foi possível considerar aspectos como randomização, sigilo de alocação, mascaramento e controle de perdas.

Em relação ao domínio “inconsistência” e que diz respeito a uma heterogeneidade inexplicada entre os resultados [44] foi considerado “não grave”, pois a variabilidade nos resultados dos estudos individuais, surge de diferenças clínicas na população, por exemplo, maior número de lesões periapicais em subgrupos de pacientes (pacientes com osteoporose ou osteopenia). O domínio “indireção” define se foram avaliadas populações semelhantes, com medidas de desfecho semelhantes e se não existem comparações indiretas [45]. Este domínio foi considerado “não grave” uma vez que a população e desfecho são similares aos de interesse.

O domínio “imprecisão” foi analisado segundo critérios de Murad e colaboradores (2017) [46], já que não foi realizada meta-análise na presente revisão sistemática. Uma amostra combinada menor do que 400 é preocupante para a imprecisão, bem como os resultados podem ser imprecisos quando os intervalos de confiança dos maiores estudos não incluem nenhum efeito e benefícios ou danos significativos. Dessa forma, foi classificado como “não grave”. O domínio “outras considerações” avalia viés de publicação, magnitude do efeito, confusão plausível e gradiente de dose-resposta [47]. Baseado no fato de que apenas dois estudos foram considerados e que ambos são estudos observacionais o nível de evidência fica reduzido.

Desta forma, uma determinada evidência pode ser proveniente de limitações em mais de um dos fatores descritos acima e, assim, quanto mais sérias forem estas limitações menor será a qualidade da evidência. Em relação aos estudos observacionais, o GRADE considera-os como baixo nível de evidência, podendo

aumentar se houver uma magnitude de efeito do tratamento ou evidência de um gradiente dose-resposta, o que não se aplica aos dois estudos selecionados.

A presente revisão sistemática apresenta limitações. A heterogeneidade entre as metodologias dos estudos torna difícil comparar os resultados, o que fez com que não fosse possível a realização de meta-análise. Além disso, em estudos observacionais é mais difícil controlar fatores de confusão que possam influenciar na periodontite apical, como por exemplo outras condições sistêmicas como diabetes, álcool e fumo [40]. Embora este tipo de estudo mostre diferença na prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose, se faz necessária a realização de mais estudos observacionais, com adequações metodológicas, para que se possa aumentar o nível de evidência da temática proposta.

CONCLUSÃO

É possível concluir que a existência de lesões periapicais em pacientes portadores de osteoporose foi maior do que em pacientes sem osteoporose. Entretanto, o nível de evidência foi considerado baixo, sendo necessário um maior número de estudos bem delineados para que essa tendência seja fortemente confirmada. Portanto, o tipo de informação necessita ser interpretada com cautela por profissionais e comunidade científica.

REFERÊNCIAS

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R (2015) Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 25:2359-81. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
2. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY (2019) Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 30(1):3-44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
3. Roux S, Amazit L, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Milgrom E, Mariette X (2002) RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) and RANK ligand are expressed in giant cell tumors of bone. *Am J Clin Pathol.* 117:210-6. <https://doi.org/10.1309/bpet-f2pe-p2bd-j3p3>
4. Khosla S, Riggs BL (2005) Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metabol Clin N Am.* 34:1015-30. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.07.009>
5. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC (2011) Osteoporosis: Now and the future. *Lancet.* 377(9773): 1276-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62349-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62349-5)
6. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, Dawson-Hughes B (2014) The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 29(11):2520-6. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2269>
7. Kanis JA (1997) Diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 7:108–16. <https://doi.org/10.1007/bf03194355>
8. Richards JB, Leslie WD, Joseph L, Siminoski K, Hanley DA, Adachi JD, Brown JP, Morin S, Papaioannou A, Josse RG, Prior JC, Davison KS, Tenenhouse A, Goltzman D, CaMos Study Group (2007) Changes to osteoporosis prevalence according to method of risk assessment. *J Bone Miner Res.* 22(2)228–34. <https://doi.org/10.1359/jbmr.061109>
9. Reginster JY, Burlet N (2006) Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone.* 38(2)4-9. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.11.024>

10. Dervis E (2005) Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100:349–56. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.04.010>
11. Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA (1999) The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol.* 70(9):982-91. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.9.982>
12. Bando K, Nitta H, Matsubara M, Ishikawa I (1998) Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Ann Periodontol.* 3:322–26. <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.322>
13. Hollinger JO, Onikepe AO, Mackrell J, Einhorn T, Bradica G, Lynch S, Hart CE (2008) Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human platelet-derived growth factor-BB and an injectable B-tricalcium phosphate/collagen matrix. *J Orthop Res.* 26:83-90. <https://doi.org/10.1002/jor.20453>
14. Duarte PM, Assis DR, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti Jr FH (2004) Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficiency rats. *J Periodontol.* 75:1196-202. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.9.1196>
15. Liu Z, Liu L, Kang C, Xie Q, Zhang B, Li Y (2015) Effects of estrogen deficiency on microstructural changes in rat alveolar bone proper and periodontal ligament. *Molec Med Rep.* 12:3508-14. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3891>
16. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ (1965) The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 20:340-9. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(65\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(65)90166-0)
17. Qian H, Guan X, Bian Z (2016) FSH aggravates bone loss in ovariectomised rats with experimental periapical periodontitis. *Mol Med Rep.* 14:2997–3006. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5613>
18. Siddiqui YD, Omori K, Ito T, Yamashiro K, Nakamura S, Okamoto K, Ono M, Yamamoto T, Dyke TEV, Takashiba S (2019) Resolvin D2 induces resolution of periapical inflammation and promotes healing of periapical lesions in rat periapical periodontitis. *Front Immunol.* 10:307. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00307>

19. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Provenzano JC, Guilherme BP (2011) Polymorphism of the FcγRIIIa gene and post-treatment apical periodontitis. *J Endod.* 37:1345–48. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.06.025>
20. Xiong H, Peng B, Wei L, Zhang X, Wang L (2007) Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. *J Endod.* 33(11):1304-8. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.07.011>
21. Liu S, Cheng Y, Xu W, Bian Z (2010) Protective effects of follicle-stimulating hormone inhibitor on alveolar bone loss resulting from experimental periapical lesions in ovariectomized rats. *J Endod.* 36:658-36. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.01.011>
22. Romualdo PC, Lucisano MP, FWG, Leoni GB, Sousa-Neto MD, Silva RAB, Silva LAB, Nelson-Filho P (2018) Ovariectomy exacerbates apical periodontitis in rats with an increase in expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Endod.* 44: 780-5. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.01.010>
23. López-López L, Castellanos-Cosano L, Estrugo-Devesa A, Gómez-Vaquero C, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ (2015) Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women. *Gerodontology.* 32:195-201. <https://doi.org/10.1111/ger.12076>
24. Katz J, Rotstein I (2021) Prevalence of Periapical Lesions in Patients with Osteoporosis. *J Endod.* 47(2):234-238. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.10.019>
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, et al. (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 10(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
26. Maia LC, Antonio AG (2012) Systematic reviews in dental research. a guideline. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* 37:117–24. <https://doi.org/10.17796/jcpd.37.2.h606137vj3826v61>
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

28. Gorman CM, Ray NJ, Burke FM (2016) The effect of endodontic access on all-ceramic crowns: A systematic review of in vitro studies. *Journal of Dentistry*. 53:22–9. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.08.005>
29. Silva EJNL, Rover G, Belladonna FG, De-Deus G, Teixeira CS, Fidalgo TKS (2018) Impact of contracted endodontic cavities on fracture resistance of endodontically treated teeth: a systematic review of in vitro studies. *Clinical Oral Investigations*. 22(1):109-18. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2268-y>
30. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. (2011a) GRADE guidelines: 1. Introduction d GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 64, 383–94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
31. Alam T, AlShahrani I, Assiric KI, Almoammar S, Togoo RA, Luqman M (2020) Evaluation of Clinical and Radiographic Parameters as Dental Indicators for Postmenopausal Osteoporosis. *Oral Health Prev Dent*. 18(1):499-504. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a44688>
32. Licks R, Licks V, Ourique F, Bittencourt RH, Fontanella V (2010) Development of a prediction tool for low bone mass based on clinical data and periapical radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 39(4):224-30. <https://doi.org/10.1259/dmfr/23760876>
33. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G (2010) Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*. 21(6):496-502. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.011>
34. Sasaki H, Hirai K, Martins CM, Furusho H, Battaglino R, Hashimoto K (2016) Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Curr Pharm Des*. 22(15):2204-15. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160216145107>
35. Sophreniaa, W., Karthick, A., Geethapriya, N., & Subbiya, A. (2019). Association between systemic diseases and apical periodontitis—A review. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 10(12), 2177–2181. <https://doi.org/10.37506/v10/i12/2019/ijphrd/192323>
36. Sultan N, Rao J (2011) Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 16(3):e440-7. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e440>

37. Erdogan Ö, Incki KK, Benlidayi ME, Şeydaoglu G, Kelekci S (2009) Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int.* 9(2):155-64. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2009.00518.x>
38. López-López J, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Ayuso-Montero R, Gomez-Vaquero C (2011) Early diagnosis of osteoporosis by means of orthopantomograms and oral x-rays: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 16(7):905-13. <https://doi.org/10.4317/medoral.17304>
39. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth.* 2020; 1- 7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
40. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. (2015) Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* Oct;48(10):933-51. <https://doi.org/10.1111/iej.12507>
41. Lane NE (2006) Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 194(2):S3-11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.047>
42. Rohlin M, Akesson L, Hakansson J, Hakansson H, Nasstrom K (1989) comparison between panoramic and periapical radiography in the diagnosis of periodontal bone loss. *Dento Maxillo Facial Radiology.* 18, 72–6. <https://doi.org/10.1259/dmfr.18.2.2635121>
43. Estrela C, Bueno MR, Leles CR, Azevedo BC, Azevedo JR (2008) Accuracy of cone beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. *J Endod.* 34:273-279. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.11.023>
44. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. (2011c) GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology.* 64, 1294–302. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>
45. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. (2011d) GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology.* 64, 1303–10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>
46. Murad MH, Mustafa RA, Schünemann HJ, Sultan S, Santesso N (2017) Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect.

Evidence-Based Medicine. 22, 85–7. <http://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2017-110668>

47. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. (2011e) GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 64, 1311–6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresentou uma revisão sistemática da literatura abordando a prevalência de lesões periapicais em dentes de pacientes com osteoporose. Devido à carência de estudos clínicos longitudinais bem delineados reportando aspectos relacionados a prevalência dessa doença em pacientes com osteoporose, foi selecionado, para essa revisão apenas dois estudos observacionais se enquadraram nos critérios de seleção e foram incluídos neste estudo. Desta forma, o nível de evidência deste trabalho fica reduzido e classificado como baixo.

A presente revisão sistemática apresenta limitações. Dentre os estudos observacionais selecionados, a heterogeneidade entre as metodologias torna difícil a comparação dos resultados, o que fez com que não fosse possível a realização de meta-análise. Além disso, em estudos deste modelo é mais difícil controlar fatores de confusão que possam influenciar na periodontite apical, como por exemplo, outras condições sistêmicas. Embora este tipo de estudo mostre diferença na prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose, se faz necessária a realização de mais estudos observacionais, com adequações metodológicas, para que se possa aumentar o nível de evidência da temática proposta.

Desse modo, é possível concluir que a existência de lesões periapicais em pacientes portadores de osteoporose foi maior do que em pacientes sem osteoporose. Entretanto, o nível desta evidência foi baixo, sendo necessário um maior número de estudos bem desenhados para que essa tendência seja fortemente confirmada. Portanto, o tipo de informação necessita ser interpretada com cautela por profissionais e comunidade científica.

REFERÊNCIAS

BANDO, K.; NITTA, H.; MATSUBARA, M.; ISHIKAWA, I. Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. **Ann Periodontol**, v. 3, p. 322–326, 1998.

BRASIL, S. C.; SANTOS, R. M.; FERNANDES, A.; ALVES, F. R.; PIRES, F. R.; SIQUEIRA, J. F.; Jr, ARMADA, L. Influence of oestrogen deficiency on the development of apical periodontitis. **Int Endodo J**, v. 50, p. 161–162, 2017.

COSMAN, F. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. **Osteoporos Int**, v. 25, p. 2359-2381, 2015.

DERVIS, E. Oral implications of osteoporosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 100, p. 349–356, 2005.

DUARTE, P. M. et al. Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficiency rats. **J Periodontol**, v. 75, p. 1196-1202, 2004.

ESFAHANIAN, V.; SADIGHI, S. M. Relationship between osteoporosis and periodontal disease: review of the literature. **J Dent**, v. 9, p. 256–264, 2012.

GUAN, X.; GUAN, Y.; SHI, C.; ZHU, X.; HE, Y.; WEI, Z.; YANG, J.; & HOU, T. Estrogen deficiency aggravates apical periodontitis by regulating NLRP3/caspase-1/IL-1 β axis. **Am J Transl Res**, v.12, n.2, p. 660–671, 2020.

HOLLINGER, J. O.; ONIKEPE, A. O.; MACKRELL, J. Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human platelet-derived growth factor-BB and an injectable B-tricalcium phosphate/collagen matrix. **J Orthop Res**, v. 26, p. 83-90, 2008.

KAKEHASHI, S.; STANLEY, H.R.; FITZGERALD, R. J. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 20, p. 340-349, 1965.

KANIS, J. A. Diagnosis of osteoporosis. **Osteoporos Int**, v. 7, p. 108–116, 1997.

KANIS, J.A.; COOPER, C.; RIZZOLI, R.; REGINSTER, J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women, **Osteoporos Int**, v. 30, p. 3–44, 2019.

KATZ, J. e ROTSTEIN, I. Prevalence of Periapical Lesions in Patients with Osteoporosis, **J Endod**, v. 47, p. 234–238, 2021.

KERSCHAN-SCHINDL, K.; VALENZUELA, E.N.; PIETSCHMANN P. Immunology of osteoporosis T. Fulop, C. Franceschi, K. Hirokawa, G. Pawelec (Eds.), Handbook of immunosenescence: Basic understanding and clinical implications, **Springer Int Publishing**, p. 1-21, 2018.

KHOSLA, S.; RIGGS, B. L. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. **Endocrinol Metabol Clin N Am**, v. 34, p. 1015-1030, 2005.

KIM, C. S. et al. Relationship between bone mineral density, its associated physiological factors, and tooth loss in postmenopausal Korean Women. **BMC Womens Health**, v. 26, p. 15-65, 2015.

LERNER, U. H. Inflammation induced bone remodelling in periodontal disease and the influence of postmenopausal osteoporosis. **J Dent Res**, v. 85, p. 596-607, 2006.

LIU, S. et al. Protective effects of follicle-stimulating hormone inhibitor on alveolar bone loss resulting from experimental periapical lesions in ovariectomized rats. **J endod**, p. 658-636. 2010.

LIU, Z. et al. Effects of estrogen deficiency on microstructural changes in rat alveolar bone proper and periodontal ligament. **Molec Med Rep**, v. 12, p. 3508-3514, 2015.

LÓPEZ-LÓPEZ, L. et al. Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women. **Gerodontology**, v. 32, p. 195-201, 2015.

MARTÍNEZ-MAETRE M, et al. Periodontitis and osteoporosis: a systemic review. **Climacteric**, p. 13, 523–529, 2010.

QIAN, H. GUAN, X. BIAN, Z. FSH aggravates bone loss in ovariectomised rats with experimental periapical periodontitis. **Mol Med Rep**. v. 14, p. 2997–3006, 2016.

RACHNER, T. D.; KHOSLA S.; HOFBAUER, L. C. Osteoporosis: Now and the future *Lancet* (London, England), v. 377, n. 9773, p. 1276-1287, 2011.

REGINSTER, J.-Y.; BURLET, N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. **Bone**, v. 38, n. 2 Suppl 1, p. S4-9, fev. 2006.

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

RICHA, R. Y.; PURANIK, M. P.; SHRIVASTAVA, A. Association between osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women. **J Investig Clin Dent**, p. 8, 2017.

RICHARDS, J. B. et al. Changes to osteoporosis prevalence according to method of risk assessment. **J Bone Miner Res**, v. 22, n. 2, p. 228–234, 2007.

ROMUALDO, P. C. et al. Ovariectomy exacerbates apical periodontitis in rats with an increase in expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. **J Endod**, v. 44, p. 780-785, 2018.

ROUX, S. et al. RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) and RANK ligand are expressed in giant cell tumors of bone. **Am J Clin Pathol**, v. 117, p. 210-216, 2002.

SAVIC, P. I.; DUMANCIC, J.; JUKIC, T.; BADEL, T. The relationship between periodontal disease, tooth loss and decreased skeletal bone mineral density in aging women. **Gerodontology**, v. 34, p. 441–445, 2017.

SIDDIQUI, Y. D. et al. Resolvin D2 induces resolution of periapical inflammation and promotes healing of periapical lesions in rat periapical periodontitis. **Front Immunol**, v. 10, p. 307, 2019.

SIQUEIRA, J. F. Jr.; ROCAS, I. N.; PROVENZANO, J. C.; GUILHERME, B. P. Polymorphism of the FcγRIIIa gene and post-treatment apical periodontitis. **J Endodo**, v. 37, p. 1345–1348, 2011.

WANG, C. J.; MCCAULEY, L. K. Osteoporosis and Periodontitis. **Current Osteop Rep**, v. 14, p. 284-291, 2016.

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


WRIGHT, N. C. et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. **J Bone Miner Res**, v. 29, n. 11, p. 2520–2526, nov. 2014.

XIONG, H. et al. Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. **J Endod**, v. 33, n. 11, p. 1304-1308, 2007.

Anexo 1- Registro do protocolo de revisão sistemática na base PROSPERO

Número de registro: CRD42021267558

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Prevalence of peritapical lesions in patients with osteoporosis - systematic review

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

19/05/2021

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

01/12/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

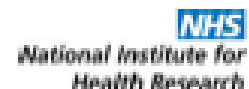
Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Plotting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Gabiana Rodrigues Freitas

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Miss Rodrigues Freitas

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

gabiana@freitas@hotmail.com

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Federal University of Rio Grande do Sul

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

Miss Gabiana Rodrigues Freitas. Federal University of Rio Grande do Sul

Dr Marcus Vinicius Reis Sô. Federal University of Rio Grande do Sul

Miss Bárbara Luzia Capitanio. Federal University of Rio Grande do Sul

Mrs Theodoro Weissheimer. Federal University of Rio Grande do Sul

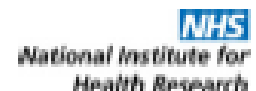
Dr Ricardo Abreu da Rosa. Federal University of Rio Grande do Sul

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

Own funding sources.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using P(E)COS or similar where relevant.

Patients with osteoporosis have a higher prevalence of periapical lesions?

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science, Embase and Open Gray. Searches were carried out between the 7th and the 10th of May 2021. Not language restrictions. Nem ano de publicação.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Yes I give permission for this file to be made publicly available

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

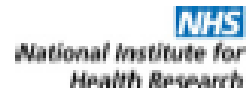
Osteoporosis. Prevalence of periapical lesions.

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Permanent human teeth de pacientes adultos.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Osteoporosis.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Adult patients absence of osteoporosis.

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Cross sectional studies.

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The main result of the systematic review will be whether patients with osteoporosis have a higher prevalence of periapical lesions than patients with osteoporosis.

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Measure of strengths of association between variables: Odds ratio.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Not applicable.

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Not applicable.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Two authors (G.R.F. and B.L.C.) will be responsible for the studies selection. Duplicates will be identified to be considered only once. From those eligible for inclusion, titles and abstracts will be read. If necessary, to determine the inclusion or not of the study, the full text will be read and evaluated. Articles that meet the inclusion criteria will be accessed and the full text will be read. The selected studies will be checked="checked" value="1" by both authors and, in case of disagreement, a third and more experienced author (M.V.R.S.) will be responsible for the decision. The final results will be registered in an Excel spreadsheet.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

The risk of bias of the included studies will be assessed by using the Cochrane Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) tool.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This must not be generic text but should be specific to your review and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

The following information will be taken from the selected studies: name of the author(s), year of publication, groups evaluated, method of verifying the presence of peritapical lesion, method of identifying osteoporosis, moments of evaluation, outcomes and main findings. Again, two authors (G.R.F. and B.L.C.) will be responsible for extracting the data. In case of possible disagreements, a third and more experienced author (M.V.R.S.) will be responsible for the decision. When it requires additional details or missing information, the researchers will try to contact, via e-mail, the author(s) of the selected study. The final results will be registered in an Excel spreadsheet. An interpretation of the results will be presented and, if possible, a meta-analysis will be conducted using Reviewer Manager 5.3 (Review Manager - RevMan, Version 5, Copenhagen, The Cochrane Collaboration, 2014), being considered the statistically significant value of $p < 0.05$. Data will be evaluated using a 95% confidence interval. The random-effects models will be employed if a high heterogeneity is verified, and fixed-effects model if a low heterogeneity is verified. Heterogeneity will be quantified using the I^2 statistic. Furthermore, the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach will be employed to estimate the quality of evidence.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Not applicable.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

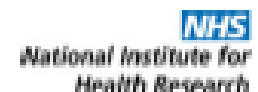
Systematic review

Yes

Other

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

Yes

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

PROSPERO**International prospective register of systematic reviews**

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

Yes

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

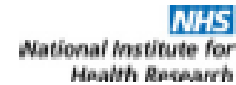
Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.
English

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

Anexo 2 - Estratégias de buscas por banco de dados

PubMed	#1 (((((((((((Osteoporosis) OR (Osteoporosis, Age-Related)) OR (Osteoporosis, Post-Traumatic)) OR (Osteoporosis, Senile)) OR (Osteoporosis, Involutional)) OR (Senile Osteoporosis)) OR (Biphosphonate)) OR (Bone Loss, Age-Related)) OR (Age-Related Osteoporosis)) OR (Metabolic Bone Diseases)) OR (Bone Diseases, Metabolic)) OR (Bone Demineralization, Pathologic)) OR (Pathologic Bone Demineralization)	2# (((apical periodontitis) OR (periapical lesion)) OR (PeriapicalPeriodontitis)) OR (Periapicaldiseases)) OR (Periodontitis, apical)	3# (((((((((((Osteoporosis) OR (Osteoporosis, Age-Related)) OR (Osteoporosis, Post-Traumatic)) OR (Osteoporosis, Senile)) OR (Osteoporosis, Involutional)) OR (Senile Osteoporosis)) OR (Biphosphonate)) OR (Bone Loss, Age-Related)) OR (Age-Related Osteoporosis)) OR (MetabolicBoneDiseases)) OR (BoneDiseases, Metabolic)) OR (BoneDemineralization, Pathologic)) OR (PathologicBoneDemineralization)) AND (((((apical periodontitis) OR (periapical lesion)) OR (PeriapicalPeriodontitis)) OR (Periapicaldiseases)) OR (Periodontitis, apical))	128 results
Cochrane	#1 (((((((((((Osteoporosis) OR (Osteoporosis, Age-Related)) OR (Osteoporosis, Post-Traumatic)) OR (Osteoporosis, Senile)) OR (Osteoporosis, Involutional)) OR (Senile Osteoporosis)) OR (Biphosphonate)) OR (Bone Loss, Age-Related)) OR (Age-Related Osteoporosis)) OR (Metabolic Bone Diseases)) OR (Bone Diseases, Metabolic)) OR (Bone Demineralization, Pathologic)) OR (Pathologic Bone Demineralization)	2# (((apical periodontitis) OR (periapical lesion)) OR (Periapical Periodontitis)) OR (Periapical diseases)) OR (Periodontitis, apical)	3# (((((((((((Osteoporosis) OR (Osteoporosis, Age-Related)) OR (Osteoporosis, Post-Traumatic)) OR (Osteoporosis, Senile)) OR (Osteoporosis, Involutional)) OR (Senile Osteoporosis)) OR (Biphosphonate)) OR (Bone Loss, Age-Related)) OR (Age-Related Osteoporosis)) OR (MetabolicBoneDiseases)) OR (Bone Diseases, Metabolic)) OR (Bone Demineralization, Pathologic)) OR (Pathologic Bone Demineralization)) AND (((((apical periodontitis) OR (periapical lesion)) OR (Periapical Periodontitis)) OR (Periapical diseases)) OR (Periodontitis, apical))	15 results
Scopus	#1 TITLE-ABS-KEY (osteoporosis) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND age-related) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND post-traumatic) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND senile) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND involutional) OR TITLE-ABS-KEY (senile AND osteoporosis) OR TITLE-ABS-KEY (biphosphonate) OR TITLE-ABS-KEY (bone AND loss, AND age-related) OR TITLE-ABS-KEY (age-related, AND osteoporosis) OR TITLE-ABS-KEY (metabolic AND bone AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (bone AND diseases, AND metabolic) OR TITLE-ABS-KEY (bone AND demineralization, AND pathologic) OR TITLE-ABS-KEY (pathologic AND bone AND demineralization)	2# TITLE-ABS-KEY (apical AND periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND lesion) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (periodontitis, AND apical)	3# (TITLE-ABS-KEY (osteoporosis) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND age-related) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND post-traumatic) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND senile) OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis, AND involutional) OR TITLE-ABS-KEY (senile AND osteoporosis) OR TITLE-ABS-KEY (biphosphonate) OR TITLE-ABS-KEY (bone AND loss, AND age-related) OR TITLE-ABS-KEY (age-related, AND osteoporosis) OR TITLE-ABS-KEY (metabolic AND bone AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (bone AND diseases, AND metabolic) OR TITLE-ABS-KEY (bone AND demineralization, AND pathologic) OR TITLE-ABS-KEY (pathologic AND bone AND demineralization)) AND (TITLE-ABS-KEY (apical AND periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND lesion) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (periodontitis, AND apical))	135 results
Web of Science	#1 TS= (osteoporosis OR osteoporosis, age-related OR osteoporosis, post-traumatic OR osteoporosis, senile OR osteoporosis, involutional OR senile osteoporosis OR biphosphonate OR bone loss, age-related OR age-related osteoporosis OR metabolic bone diseases OR bone diseases, metabolic OR bone demineralization, pathologic OR pathologic demineralization)	2# TS= (apical periodontitis OR periapical lesion OR periapical periodontitis OR periapical diseases OR periodontitis, apical)	3# #2 AND #1	83 results
EMBASE	#1 osteoporosis OR (osteoporosis, AND 'age related') OR (osteoporosis, AND 'post traumatic') OR (osteoporosis, AND 'senile') OR (osteoporosis, AND 'involutional') OR (senile AND osteoporosis) OR biphosphonate OR (bone AND loss, AND 'age related') OR ('age related' AND osteoporosis) OR (metabolic AND bone AND diseases) OR (bone AND diseases, AND metabolic) OR bone demineralization pathologic/exp OR bone demineralization pathologic' OR ((bone/exp OR bone) AND ('demineralization/exp OR demineralization) AND pathologic) OR ('pathologic bone demineralization'/exp OR 'pathologic bone demineralization' OR ('pathologic AND ('bone/exp OR bone) AND ('demineralization/exp OR demineralization))	2# apical AND periodontitis OR (periapical AND lesion) OR (periapical AND periodontitis) OR (periapical AND diseases) OR (periodontitis, AND apical)	3# 1# AND 2#	60 results
OPEN GRAY	#1 Osteoporosis OR Osteoporosis, Age-Related OR Osteoporosis, Post-Traumatic OR Osteoporosis, Senile OR Osteoporosis, Involutional OR Senile Osteoporosis OR Biphosphonate OR Bone Loss, Age-Related OR Age-Related Osteoporosis OR Metabolic Bone Diseases OR Bone Diseases, Metabolic OR Bone Demineralization, Pathologic OR Pathologic Bone Demineralization	2# Apical periodontitis OR periapical lesion OR Periapical Periodontitis OR Periapical diseases OR Periodontitis, apical	3# 1# and 2#	0 results

Apêndice 1 - Normas da revista Clinical Oral Investigation

Link de acesso para as normas completas:

https://www.springer.com/journal/784/submission-guidelines#Instructions%20for%20Authors_Title%20Page

Folha de rosto

A página de título deve incluir:

- O(s) nome(s) do(s) autor(es)
- Um título conciso e informativo
- A(s) afiliação(ões) e endereço(s) do(s) autor(es)
- O endereço de e-mail, números de telefone e fax do autor correspondente

Resumo

Forneça um resumo estruturado de 150 a 250 palavras que deve ser dividido nas seguintes seções:

- Objetivos (indicando os principais objetivos e a questão de pesquisa)
- Materiais e métodos
- Resultados
- Conclusões
- Relevância clínica
- Esses títulos devem aparecer no resumo.
- Palavras-chave
- Forneça de 4 a 6 palavras-chave que podem ser usadas para fins de indexação.

Texto

Formatação de texto

- Os manuscritos devem ser submetidos em Word.
- Use uma fonte normal e simples para o texto.
- Use itálico para dar ênfase.
- Use a função de numeração automática de páginas para numerar as páginas.
- Não use funções de campo.
- Use paradas de tabulação ou outros comandos para recuos, não a barra de espaço.
- Use a função de tabela, não planilhas, para fazer tabelas.
- Use o editor de equações ou MathType para equações.

- Salve seu arquivo em formato docx (Word 2007 ou superior) ou formato doc (versões mais antigas do Word).
- Manuscritos com conteúdo matemático também podem ser submetidos em LaTeX. Recomendamos usar o modelo LaTeX da Springer Nature.

Títulos

- Não use mais de três níveis de títulos exibidos.
- Abreviaturas
- As abreviaturas devem ser definidas na primeira menção e usadas consistentemente depois.

Referências

Citação

As citações de referência no texto devem ser identificadas por números entre colchetes. Alguns exemplos:

- A pesquisa em negociação abrange muitas disciplinas [3].
- Este resultado foi posteriormente contrariado por Becker e Seligman [5].
- Este efeito tem sido amplamente estudado [1-3, 7].

Lista de referência

- A lista de referências deve incluir apenas trabalhos citados no texto e que tenham sido publicados ou aceitos para publicação. Comunicações pessoais e trabalhos inéditos devem ser mencionados apenas no texto.
- As entradas na lista devem ser numeradas consecutivamente.
- Se disponível, inclua sempre DOIs como links completos de DOI em sua lista de referência (por exemplo, "<https://doi.org/abc>").

Exemplos:

Artigo de Revista

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. Eur J Appl Physiol 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Idealmente, os nomes de todos os autores devem ser fornecidos, mas o uso de "et al" em longas listas de autores também será aceito:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

Artigo de DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

Livro

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Capítulo de Livro

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Documento Online

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertação

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Sempre use a abreviação padrão do nome de um periódico de acordo com a Lista ISSN de abreviaturas de palavras de título, se não tiver certeza, use o título completo do periódico.

Os autores que preparam seus manuscritos em LaTeX podem usar o arquivo de estilo de bibliografia sn-basic.bst que está incluído no Springer Nature Article Template.

Tabelas

- Todas as tabelas devem ser numeradas com algarismos arábicos.
- As tabelas devem sempre ser citadas no texto em ordem numérica consecutiva.
- Para cada tabela, forneça uma legenda (título) explicando os componentes da tabela.
- Identifique qualquer material publicado anteriormente, fornecendo a fonte original na forma de uma referência no final da legenda da tabela.
- As notas de rodapé das tabelas devem ser indicadas por letras minúsculas sobrescritas (ou asteriscos para valores de significância e outros dados estatísticos) e incluídas abaixo do corpo da tabela.