

## A osteoporose e sua relação com a perda óssea alveolar em pacientes com doença inflamatória intestinal

### *The osteoporosis and its relation with alveolar bone loss in inflammatory bowel disease patients*

Cláudia Callegaro de Menezes<sup>1</sup>, Carlos Marcelo Figueredo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestranda em Odontologia - Faculdade de Odontologia da Universidade Veiga de Almeida.

<sup>2</sup> 2 PhD em Periodontia; Faculdade de Odontologia - UERJ

#### Resumo

O objetivo desta revisão foi avaliar, na literatura, a plausibilidade de uma possível relação entre a osteoporose e a perda óssea alveolar em pacientes com doença intestinal inflamatória (DII). A DII é uma condição inflamatória crônica, resultante de uma resposta alterada do hospedeiro, e tem como uma de suas manifestações extraintestinais a osteoporose. Essa é uma alteração sistêmica, na qual se observa uma perda de densidade de massa óssea, deterioração da estrutura esquelética, o que leva à fragilidade e à fratura. Do mesmo modo, a doença periodontal necessita de uma resposta anormal do mecanismo de defesa do indivíduo para se desenvolver e se caracteriza por perda de estrutura óssea. Pacientes com DII apresentam maior perda de inserção periodontal, se comparados com indivíduos saudáveis. No tratamento da DII, principalmente em sua fase de atividade de inflamação, é muito usado o corticosteroide, um medicamento que acelera o processo de reabsorção óssea, contribuindo para a osteoporose. Sendo assim, podemos concluir que é plausível que a perda óssea alveolar esteja relacionada com a osteoporose em pacientes com DII, e o tratamento com corticosteroide pode contribuir para esse processo de deterioração.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal – Osteoporose – Doença periodontal – Densitometria óssea.

#### Abstract

*The aim of this review was to evaluate the plausibility of a possible relation between osteoporosis and clinical attachment loss in patients with inflammatory bowel disease (IBD). The IBD is a chronic inflammatory condition, resultant of a modified reply of the host, and one of its extra-intestinal manifestations is the osteoporosis, which is a systemic disease that presents a loss of bone mass density, deterioration of the skeletal structure, resulting in a fragility fracture. The periodontal disease results from an abnormal immune response and it characterizes for loss of bone structure. Patients with IBD present greater clinical attachment loss, which includes alveolar bone loss, than otherwise healthy individuals. In the treatment of IBD, mainly in its activity phase of inflammation, corticosteroids are used as a therapy, which is a medicine that accelerates the process of bone loss, contributing for osteoporosis.*

*Thereafter, we can conclude that it is plausible to believe that clinical attachment loss can be related with osteoporosis in IBD patients, and the treatment with corticosteroids might contribute with the bone deterioration.*

**Keywords:** *Inflammatory bowel disease – Osteoporosis; Periodontal disease; Bone densitometry.*

#### INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença sistêmica, em que se observa uma baixa massa óssea e a deterioração da estrutura esquelética do indivíduo, levando a uma fragilidade e à fratura óssea. É uma doença muito comum em mulheres pós-menopausa, mas tem sido observada também em pacientes com doenças inflamatórias.<sup>1</sup> Isso se dá porque, além da inflamação, que por si só contribui para a osteoporose, fatores como o uso de corticosteroides, má nutrição, deficiência de vitamina D e cálcio, sedentarismo, estilo de vida e doenças crônicas como a doença inflamatória intestinal (DII) podem influenciar o processo.<sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>

A DII apresenta duas subdivisões: a Doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, que são condições inflamatórias com envolvimento vascular. Ela ocorre devido a uma resposta alterada do organismo à flora intestinal comensal do hospedeiro<sup>1</sup>. Fatores ambientais e genéticos contribuem para esse tipo de alteração sistêmica. Ela apresenta diversas manifestações extraintestinais, entre elas a osteoporose<sup>1</sup>. É comum o uso de corticoide no tratamento da DII, principalmente em fases de atividade inflamatória.

O corticoide utilizado por esses pacientes pode acelerar o processo de reabsorção óssea, levando à osteoporose e ao risco à fratura. Isso ocorre devido a alterações no metabolismo de ação dos osteoclastos e osteoblastos, na secreção e reabsorção alteradas de cálcio pelos rins, redução da produção de hormônios importantes, como o paratireoideo, levando ao desequilíbrio no processo de formação e reabsorção óssea.<sup>5</sup>

Recebido em 10 de maio de 2009; revisado em 18 de novembro de 2009

Correspondência / Correspondence: Dra. Cláudia Callegaro de Menezes. Faculdade de Odontologia da Universidade Veiga de Almeida. Rua Álvaro Ramos, 185/305. Rio de Janeiro/ RJ. Tel.: (21) 3473-0609, E-mail - cacamenezes@hotmail.com

Atualmente, o exame para o diagnóstico da osteoporose mais usado é a densitometria óssea, por ser uma medida não-invasiva da condição óssea do indivíduo. A técnica padrão de diagnóstico é a absorciometria por raios-X duo-energética da coluna e quadril<sup>7</sup>. Nas definições da OMS, o valor para uma pessoa com saúde esquelética está acima de -1,0 SDs; para indivíduos com osteopenia, entre -1,0 e -2,5 SDs; e para pacientes com osteoporose, -2,5SDs.<sup>8</sup>

Recentemente, tem sido observado que os pacientes com DII também apresentam aumento de perda óssea alveolar, quando comparados a grupos de controle<sup>9</sup>. Por essa razão levantou-se a hipótese de que a osteoporose influenciada pela DII pode estar relacionada a essa perda de inserção alveolar, influenciando na ocorrência de perda óssea alveolar.

Sendo assim, o objetivo desta revisão foi avaliar, na literatura, a plausibilidade de uma possível relação entre a osteoporose e a perda óssea alveolar em pacientes com doença intestinal inflamatória.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Doença inflamatória intestinal e osteoporose

As duas maiores formas de doença inflamatória intestinal (DII), doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), são condições inflamatórias crônicas caracterizadas por envolvimento micro e macrovascular<sup>1</sup>. Microvasos no intestino inflamado cronicamente em pacientes com DII apresentam uma significativa alteração fisiológica e funcional, se comparados aos vasos de pessoas saudáveis ou sem envolvimento intestinal. Por isso, acredita-se que a DII, por si só, é uma condição de risco para eventos trombóticos.<sup>10</sup>

Embora a etiologia da DII ainda permaneça desconhecida, a hipótese mais comum indica que essa doença é o resultado de uma resposta imune alterada à flora intestinal normal. Fatores genéticos e ambientais contribuem para essa resposta. Na DII, esta perda de tolerância imune em relação à flora entérica é mediada por diferentes moléculas. Na DII ativa, o equilíbrio das células reguladoras e efectoras está alterado, predominando células efectoras T (Th1, Th2) sobre as reguladoras (Th3, Tr). Alterações na produção de várias citocinas foram identificadas em pacientes com DII ativa. A significância desses achados na patogênese da doença continua pouco entendida, e é controverso o conhecimento do que tais mudanças representam: se um defeito primário na regulação do sistema imune, ou uma consequência secundária da ativação imune.<sup>11</sup>

Embora, na maioria das vezes, o trato gastro-intestinal seja o principal afetado, é comum ocorrerem distúrbios sistêmicos que envolvem outros órgãos. Essas afecções não-intestinais são chamadas de sintomas extraintestinais (*extraintestinal manifestations* - EIMs)<sup>4,6</sup>. Muitos fatores podem ser responsáveis pelo envolvimento de outros órgãos na DII e, algumas vezes,

pode ser difícil diferenciá-los de uma manifestação extraintestinal verdadeira. Algumas dessas EIMs podem não estar correlacionadas com a atividade da doença, mas, em geral, elas tendem a seguir o curso clínico da DII e podem ter um alto impacto na qualidade de vida, na morbidade e até na mortalidade dos pacientes<sup>6</sup>. Por envolver tantos sistemas do corpo, alguns autores acreditam que a DII é uma desordem sistêmica com predominante manifestação intestinal<sup>6</sup>. A presença de uma EIM parece aumentar a suscetibilidade para o desenvolvimento de outras<sup>4,6</sup>. Os órgãos mais envolvidos são: pele, olhos, articulações, trato biliar e pulmões. Podem ocorrer complicações cardíacas e neurológicas. A incidência de osteoporose e osteomalácia é comum.<sup>4</sup> De acordo com a OMS, osteoporose é definida como uma doença sistêmica esquelética, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com um conseqüente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura<sup>12</sup>. Isso ocorre se a reabsorção óssea excede a formação.

A osteoporose tem sido observada em pacientes com doença intestinal inflamatória, em ambos os tipos (DC e RCU). A patogenia da osteoporose em pacientes com doença intestinal inflamatória é multifatorial, apesar de ainda não se ter um completo entendimento dela. Embora se tenham muitas evidências de que a inflamação por si só contribui para a osteoporose, muitos outros fatores têm um importante efeito<sup>13</sup>. Esses fatores incluem idade avançada, maior prevalência em mulheres, uso de corticosteroides, má nutrição, deficiência de vitamina D e cálcio, hipogonadismo ou supressão da função gonadal (menopausa), sedentarismo, estilo de vida, fumo, histórico familiar, baixo índice de massa corporal, doenças crônicas (principalmente com atividade inflamatória) e medicação com agentes tóxicos ao osso<sup>2,3,4,5,6</sup>. O risco de fratura aumenta com o risco de quedas, potencialmente maior em indivíduos com deficiência de audição e visão, miopatias e neuropatias<sup>2</sup>. Estudos sobre taxas de fraturas demonstraram uma considerável idade-dependência aumentada no risco de fratura.<sup>3</sup>

Kanis<sup>1</sup> relatou uma diminuição da densidade mineral óssea em pacientes com DII, e aumento das taxas de perda óssea quando acompanhados longitudinalmente em comparação com grupos de controle.

### Tratamento da DII e o risco para osteoporose

O melhor entendimento da fisiopatologia da DII levou ao uso mais frequente de imunossupressores no tratamento dessa doença. Os mais usados são azatioprina, mercaptopurina e metotrexato. Também tem sido estudada a chamada "terapia biológica", por meio do uso de anticorpos anti TNF- $\alpha$ .<sup>14</sup>

Os corticosteroides também são muito usados no tratamento das DII, principalmente em fases de inflamação ativa, e têm particular importância no

remodelamento ósseo<sup>15</sup>. Eles aceleram as taxas de perda óssea, independentemente dos fatores de risco usuais para osteoporose, afetando igualmente homens e mulheres. Afetam negativamente a massa óssea por vários mecanismos, como redução da síntese e proliferação dos osteoblastos, produção danificada de hormônio gonadal, prejudicando a formação óssea, com redução da absorção intestinal do cálcio e aumento da sua excreção renal, aumento da secreção do hormônio paratireoideo, redução da síntese de calcitonina, aumento da atividade osteoclástica, aumentando a reabsorção óssea<sup>5, 16, 17</sup>. Com isso, ocorre alteração no processo de reabsorção e neoformação óssea, resultando em perda óssea e risco a fratura<sup>17</sup>. Mas é difícil separar os efeitos do uso do corticosteroide daqueles de doença ativa.

A perda óssea é diretamente dependente da dose e do tempo de duração do tratamento com corticosteroides, apesar de pessoas mais velhas sofrerem uma maior perda do que as mais jovens<sup>17</sup>. Ela é maior nas primeiras semanas ou meses do tratamento com essa medicação. Existem algumas evidências de que terapia com esteroides em dias alternados resultam em menor taxa de perda óssea.<sup>17</sup>

#### Diagnóstico e tratamento da osteoporose

O exame da densidade mineral óssea (DMO) é uma medida não-invasiva da avaliação da saúde esquelética. A tecnologia "padrão-ouro" para o diagnóstico e monitoração da DMO e suas alterações com o tempo é a absorciometria por raios-X duo-energética (DXA) da coluna, quadril ou antebraço. O risco de fratura pode ser previsto usando DXA e outras tecnologias em vários sítios esqueléticos<sup>7</sup>. A DMO é geralmente descrita em *T-score* e *Z-score*. *Z-score* é o número de SDs abaixo ou acima da média dos valores de DMO para pessoas de mesma idade. Já o *T-score* é o número de SDs abaixo da média do valor de DMO em adultos jovens (geralmente entre 20 e 40 anos)<sup>2</sup>. Para a DMO de quadril e espinha, um *T-score* para uma população saudável está acima de -1,0 SDs. De acordo com as definições da OMS, a osteopenia está presente quando estiver entre -1,0 e -2,5 SDs, e a osteoporose, quando estiver abaixo de -2,5 SDs.<sup>8</sup> O osso é composto, principalmente, por hidroxiapatita, cálcio, colágeno tipo I e proteínas especializadas que fazem a matriz óssea. Ele absorve mais radiação do que os tecidos moles. A quantidade de raios-X absorvida pelo osso em uma área determina o conteúdo mineral ósseo, e este, dividido pela área ou volume ósseo, determina a DMO. Em estudos laboratoriais, foi determinada uma alta relação entre a DMO e a força necessária para o osso quebrar<sup>18</sup>. Outros determinantes da resistência óssea incluem o tamanho, as estruturas macroscópicas e microscópicas, além da composição das proteínas ósseas.<sup>18</sup>

Técnicas convencionais de raio-X são insensíveis e subjetivas na evolução da densidade óssea, em qualquer

tipo de osso, sendo necessária uma perda óssea de 30 a 40% para que seja diagnosticada<sup>7</sup>. A melhor indicação para essa técnica é no diagnóstico de fraturas, monitoramento da cicatrização de fraturas e evolução de distúrbios ósseos que apresentam alteração óssea radiograficamente. Se a radiografia for sugestiva de baixa DMO, é recomendado o DXA.

Na osteoporose, é muito mais fácil prevenir a perda do que repor a massa óssea. Medições de rotina para reduzir o risco de osteoporose são de primordial importância. Além disso, é importante instituir um programa de exercícios, evitar fumo e excesso de álcool<sup>17</sup>. Reposição hormonal após a menopausa e para mulheres amenorreicas é muito recomendada, quando não houver contraindicação.

O risedronato é um bisfosfonato piridinil de uso oral aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose. Sua administração propicia um aumento significativo da DMO, reduzindo o recrutamento e a atividade de osteoclastos e aumentando a apoptose osteoclástica. Essas ações resultam em inibição da reabsorção óssea e na formação de tecido ósseo histologicamente normal<sup>19</sup>. Uma revisão sistemática<sup>20</sup> recente mostrou que o bisfosfonato é o agente antiosteoporótico estudado mais eficiente no tratamento da osteoporose induzida por corticosteroides.

#### DII e osteoporose, e suas relações com a doença periodontal

Periodontite e DII são doenças multifatoriais. Ambas resultam de uma alteração da resposta imunológica em um hospedeiro suscetível, o que pode ser influenciado por fatores ambientais. Os mediadores, as citocinas e a matriz metaloproteinase são comuns em ambas as doenças<sup>9</sup>. Assim como na DII, o controle imune da resposta do hospedeiro na doença periodontal é realizado pelas citocinas Th1/Th2.<sup>21</sup>

Estudos mostram que pacientes com DII apresentam uma saúde oral mais deficiente do que os grupos de controle. Uma alta, mas não significativa, diferença na prevalência de perda de inserção clínica em relação a uma população saudável foi encontrada. Eles também não apresentam diferenças significantes quanto aos achados de sangramento gengival e profundidade de bolsa à sondagem, não havendo mais sinais de inflamação gengival do que os controles estudados.<sup>9</sup>

Entre pacientes com DC e RCU, também foram encontradas diferenças em relação à prevalência de periodontite. Pacientes com RCU têm uma maior tendência e um maior número de sítios com perda de inserção clínica do que os pacientes com DC, o que sugere que a resposta da placa dental pode ser diferente entre esses dois grupos. Isso se deve às diferentes células que estão envolvidas no mecanismo de defesa dos pacientes de cada doença.<sup>9</sup>

A osteoporose e a doença periodontal (DP) possuem etiologia e características diferentes, mas ambas

apresentam uma característica importante em comum: a perda óssea. Alguns fatores de risco para osteoporose estimulam a reabsorção do processo alveolar, como o fumo, a deficiência de cálcio e vitamina D na alimentação, a nutrição inapropriada, a terapia de reposição hormonal e doenças como diabetes e hipertireoidismo<sup>22</sup>. Além disso, fatores genéticos são importantes em ambas as doenças.

Desde 1960, quando, pela primeira vez, se descreveu uma possível correlação entre as duas doenças<sup>23</sup>, um maior conhecimento sobre essa relação tem sido buscado. Foi reportado que pessoas com mais de 50 anos apresentavam significantes alterações no tecido ósseo trabecular e cortical da mandíbula, aumentando a porosidade da camada cortical e resultando em diminuição da massa óssea.<sup>23</sup>

A perda óssea causada pela osteoporose afeta a progressão da doença periodontal e sua consequente perda de inserção. Pacientes com osteoporose apresentam menor número de dentes.<sup>24</sup>

A mandíbula, devido à sua propriedade anatomomorfológica, não é um osso usado para medições em estudo de osteoporose ou alterações teciduais ósseas. Mas foi sugerido que a alteração no equilíbrio entre reabsorção e formação óssea pode se manifestar mais cedo no osso alveolar do que em outros ossos<sup>22</sup>. E, por ser a mandíbula semelhante à espinha vertebral em relação à fixação de músculos, foi proposto que ela seria um bom indicador de diagnóstico da osteoporose sistêmica, correlacionando a massa óssea mandibular a massa esquelética.<sup>22</sup>

Alguns estudos apresentam uma correlação positiva entre osteoporose e DP, mas outros não confirmam a presença dessa relação, fazendo com que essa seja uma questão controversa, que precisa ser mais explorada em pesquisas.<sup>25</sup>

## DISCUSSÃO

Por serem doenças resultantes de uma resposta anormal do hospedeiro, a DII e a periodontite podem ser associadas. Concordamos com essa questão, visto que, segundo Kanis<sup>1</sup>, assim como Brito e colaboradores<sup>9</sup>, ambas dependem de uma alteração no mecanismo de defesa do indivíduo e apresentam fatores genéticos e ambientais na sua etiologia. Foi observado por Brito e colaboradores<sup>9</sup> que os pacientes com DII apresentam uma maior perda de inserção clínica. Por isso a ideia de que a osteoporose associada a DII pode contribuir na progressão da periodontite.

Outro fator associado a DII e doença periodontal são as moléculas envolvidas no processo. Na doença periodontal, o controle imune da resposta do hospedeiro é realizado pelas citocinas Th1/Th2, conforme mostrou Brito e colaboradores<sup>21</sup>, assim como na DII, segundo Torres e Rios.<sup>11</sup>

Uma das formas de manifestação extraintestinal da DII mais comum é a osteoporose, como mostram

Rothfuss, Stange e Herrlinger<sup>4</sup>, e Ardizzone e colaboradores<sup>6</sup>. Dessa forma, acreditamos que possa existir uma associação entre a perda óssea alveolar encontrada em pacientes com DII, como mostrou Brito e colaboradores<sup>9</sup>, e a perda óssea generalizada que ocorre em pacientes com osteoporose.

Devido à perda da DMO na osteoporose, o osso da mandíbula também pode ser afetado. Hildebolt<sup>23</sup> mostrou, em seu relato, que pesquisadores buscam associar a osteoporose à periodontite desde 1960, quando foi descrita pela primeira vez uma possível relação entre essas doenças. Uma ideia proposta por Kaye<sup>24</sup> chamou especial atenção. Ele sugere que a estrutura óssea sistêmica deva ser avaliada durante o planejamento da prótese, principalmente em casos de implantes, em que a estrutura óssea é fundamental para o sucesso do tratamento. É uma questão importante a ser considerada, pois, se a densidade óssea da mandíbula está comprometida, o sucesso do tratamento tanto de implante quanto de vários outros, como cirurgias ou reabilitações, ficaria comprometido.

Os corticoides são muito usados em doenças inflamatórias em sua fase ativa, como a DII, mas esse uso traz consequências negativas. Os autores estudados<sup>5,16,17</sup> concordam que o corticoide provoca alteração no processo da reabsorção e formação óssea, contribuindo, assim, para o desenvolvimento da osteoporose. Como foi mostrado por Bernstein e Leslie<sup>13</sup>, a inflamação em âmbito sistêmico, provocada pela doença inflamatória, contribui para o desenvolvimento da osteoporose, mas o padrão de *turnover* é diferente na osteoporose induzida por corticoide da associada à inflamação crônica, conforme apresentado por Tilg e colaboradores<sup>12</sup>. Valentine e Sninsky<sup>17</sup> apresentaram evidências de que terapia com esteroides em dias alternados resultaria em menor taxa de perda óssea. Esses autores também relataram que a perda óssea é diretamente dependente da dose e do tempo de duração do tratamento com corticosteroides, e sugeriram que todos os pacientes deveriam iniciar uma profilaxia para osteoporose no início da terapia com corticosteroides.

A tecnologia mais usada para avaliação da densidade de massa óssea, como mostraram Lewiecki e Borges<sup>7</sup>, é a densitometria óssea, através da técnica de absorciometria por raios-X duo-energética da coluna, quadril e antebraço. A mandíbula, por sua forma e posição, não é utilizada para esse tipo de exame. Mas Etchevers, Aceituno e Sans<sup>14</sup> mostraram que as alterações no equilíbrio entre a reabsorção e formação óssea podem ocorrer antes no osso da mandíbula, e, sendo assim, ela seria um bom indicador de diagnóstico da osteoporose.

Palomba e colaboradores<sup>19</sup> reportaram que o risedronato utilizado no tratamento da osteoporose provoca um aumento da densidade de massa óssea. Kaye<sup>24</sup> relatou que esse medicamento, assim como a reposição

hormonal, podem trazer benefícios, por reduzir a perda alveolar e a perda dentária, mas que estes tratamentos não devem ser usados em todos os casos, pois podem provocar osteonecrose quando em uso prolongado.

### CONCLUSÃO

Através desta revisão de literatura, foi possível encontrar dados que justifiquem uma possível relação entre osteoporose e perda óssea alveolar em pacientes com doença inflamatória intestinal. Estudos clínicos e laboratoriais devem ser desenvolvidos para a comprovação dessa relação.

### REFERÊNCIAS

1. KANIS, J.A. An update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, Philadelphia, v.2, n.1, p.62-66, 2000.
2. SCHULTE, C.M.S. Review article: bone disease in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.20, n.4, p.43-49, 2004.
3. ANDREASSEN, H.; HYLANDER, E.; RIX, M. Gender, age and body weight are the major predictive factors for bone mineral density in Crohn's disease: a case-control cross-sectional study of 113 patients. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.94, p.824-828, 1999.
4. ROTHFUSS, K.S.; STANGE, E.F.; HERRLINGER, K.R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *World. J. Gastroenterol*, Beijing, v.12, p.4819-4831, 2006.
5. BARTO, A. Osteoporosis in IBD: building stronger patients. *Inflamm. Bowel Dis.*, New York, v.13, n.9, p.1182-1183, 2007.
6. ARDIZZONE, S. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis.*, Amsterdam, v.40S, p.5253-5259, 2008.
7. LEWIECKI, E.M.; BORGES, J.L.C. Bone density testing in clinical practice. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, São Paulo, v.50, n.4, p.586-595, 2006.
8. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Assessment of fracture risk and its application to screening for menopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, Geneva, n.843, p.1-129, 1994.
9. BRITO, F. et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.35, p.555-560, 2008.
10. PAPA, A. et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig. Dis.*, Basel, v.26, n.2, p.149-155, 2008.
11. TORRES, M.I.; RIOS, A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World. J. Gastroenterol*, Beijing, v.14, n.13, p.1972-1980, 2008.
12. TILG, H. et al. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*, London, v.57, p.684-694, 2006.
13. BERNSTEIN, C.N.; LESLIE, W.D. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, London, v.15, p.857-864, 2003.
14. ETCHEVERS, M.J.; ACEITUNO, M.; SANS, M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World. J. Gastroenterol*, Beijing, v.14, p.5512-5518, 2008.
15. DE JONG, D.J. et al. Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.97, p.2011-2015, 2002.
16. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum.*, New York, v.44, p.1496-1503, 2001.
17. VALENTINE, J.F.; SNINSKY, C.A. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, New York, v.94, n.4, p.878-883, 1999.
18. COURTNEY, A.C. et al. Age related reductions in the strength of the femur tested in a fall-loading configuration. *J. Bone Joint Surg. Am.*, Boston, v.77, n.3, p.387-395, 1995.
19. PALOMBA, S. et al. Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. *Menopause*, New York, v.15, n.4, p.730-736, 2008.
20. AMIN, S. et al. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta regression. *J. Bone Miner. Res.*, Washington, DC, v.17, p.1512-1526, 2002.
21. BRITO, F. et al. Inter-relação entre a doença periodontal e a doença de Crohn. *R. Ci. Méd. Biol.*, Salvador, v.5, n.3, p.261-267, 2006.
22. JAGELAVICIENÉ, E.; KUBILIUS, R. The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases. *Medicina*, Kaunas, v.42, n.8, p.613-618, 2006.
23. HILDEBOLT, C.F. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v.26, n.1, p.3-15, 1997.
24. KAYE, E.K. Bone health and oral health. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.138, p.616-619, 2009.
25. LOPES, F.F. et al. Associação entre osteoporose e doença periodontal em mulheres na pós-menopausa. *R. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v.30, n.8, p.379-383, 2008.