



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Campus de Araçatuba

**DANIELA BUENO BASSAN**

**Influência do álcool na dinâmica óssea**

Araçatuba – SP  
2016

**DANIELA BUENO BASSAN**

**Influência do álcool na dinâmica óssea**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. João Eduardo Gomes Filho

Araçatuba – SP  
2016

*Aos meus pais, Yara Bueno e Luciano Bassan, em gratidão por sua compreensão e apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho e por permitirem que minha formação nesta faculdade fosse possível. Além de todo o amor, carinho e educação que me deram e não medirem esforços ao me ajudarem a alcançar o melhor para mim.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente à Deus, pela minha vida e pelas oportunidades que me proporcionou ao longo dela.

Ao meu orientador, Prof. João Eduardo Gomes Filho, por ter me apoiado na elaboração deste trabalho e ter dedicado sua atenção a ele.

Aos professores da FOA, que me passaram seus conhecimentos, cada um na sua área.

À Turma 58, que permaneceu unida ao longo desses 5 anos.

Aos meus pais Yara Bueno e Luciano Bassan, e à minha irmã Eloísa Bassan, pela compreensão, amor, carinho e apoio durante toda a vida.

Às minhas amigas Karina e Amanda, que me acompanham desde o primeiro ano da faculdade. Assim como à Dálete, à Larissa, e a todos os meus amigos do “fica tranquilo”, que se tornaram a minha família em Araçatuba.

À todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

***Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.***

***Charles Chaplin***

BASSAN, D. **Influência do álcool na dinâmica óssea**. 2016. 47f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2016.

## **RESUMO**

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre a interferência do álcool na dinâmica do osso alveolar. Neste trabalho foram reunidos estudos tanto em osso alveolar quanto em ossos longos. O álcool foi administrado de forma isolada em alguns estudos ou em associação a outras condições, como, por exemplo, à ovariectomia, nicotina e tabaco. Também foram discutidas as metodologias utilizadas para indução do alcoolismo. Diante dos estudos relacionados, pode-se concluir que o consumo de álcool trouxe prejuízo para o tecido ósseo, porém, não foi possível concluir se o álcool prejudica o osso somente quando a doença periodontal já está instalada, ou se ele danifica o tecido ósseo por si só, independente da presença de doença periodontal. Ficou claro, também, que os efeitos do consumo de álcool sobre o tecido ósseo dependem da dose ingerida e da duração de consumo da droga.

**Palavras-chave:** Álcool. Osso alveolar.

BASSAN, D. **Alcohol influence on the osseous dynamics**.2016. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2016.

## **ABSTRACT**

The objective of this study is to conduct a literature review on the interference of alcohol in the dynamics of alveolar bone. In this work, studies were gathered in both alveolar bone as in long bones. Alcohol was administered in isolation in some studies or in association with other conditions; for example; to ovariectomy, nicotine and tobacco. We also discuss the methodologies used to alcoholism induction. Based on the related studies, it can be concluded that the consumption of alcohol brought injury to the bone, but it was not possible to conclude whether alcohol impairs bone only when periodontal disease is already installed, or if alcohol damages the bone by itself, regardless of the presence of periodontal disease. It was also clear that the effects of alcohol on the bone tissue depend on the intake dose and duration of drug use.

**Keywords:** Alcohol. Alveolar bone.

## SUMÁRIO

|   |                       |    |
|---|-----------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO            | 8  |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 12 |
| 3 | PROPOSIÇÃO            | 28 |
| 4 | DISCUSSÃO             | 29 |
| 5 | CONCLUSÃO             | 36 |
|   | REFERÊNCIAS           | 37 |

## 1 INTRODUÇÃO

O álcool é amplamente consumido em todo o mundo, em ambos os contextos sociais e culturais. Três tipos de consumo de álcool já foram reconhecidos: o consumo agudo, o elevado-crônico e o consumo leve (MAUREL et al., 2012). Estima-se que 2 bilhões de pessoas no mundo consomem bebidas alcoólicas, como citado por Andrade, Anthony e Silveira (2009); e o consumo excessivo afeta a economia de toda a sociedade e a qualidade de vida, uma vez que traz prejuízo à saúde (FLEMING; MIHIC; HARRIS, 2010).

O consumo agudo de álcool prejudica uma variedade de tarefas cognitivas e de desempenho incluindo a memória e a aprendizagem (FADDA; ROSSETTI, 1998; HAMPSON; DEADWYLER, 1999). Além disso, o consumo crônico de álcool leva a déficits de memória que persistem mesmo após a abstinência a longo prazo (BRANDT et al., 1983; FARR et al., 2005; MUNRO et al., 2000; RIEGE et al., 1987). Também traz efeitos prejudiciais ao cérebro, fígado, músculos e esqueleto, como mostrado por Schuckit (2009), sendo responsável por um número elevado de mortes –75.000 americanos a cada ano (MAUREL et al., 2012).

Um dos órgãos que mais sofre influência da droga é o fígado, causando aumento da atividade específica do citocromo P4502E1, do conteúdo de triglicérides e do peso do fígado (CHAKKALAKAL et al., 2005). O consumo crônico de álcool também pode levar à doença hepática diretamente, bem como contribuir para a progressão de doenças que possuem outras etiologias, como a hepatite viral (LEAKE, 2014). O consumo excessivo de etanol também pode resultar na reparação óssea deficiente como demonstrado por Chakkalakal et al. (2005), sendo conhecido por induzir a osteoporose secundária (MAUREL et al., 2012).

Os efeitos do consumo de álcool no tecido ósseo estão ligados à dose ingerida e à duração de consumo, uma vez que o baixo consumo de álcool não é prejudicial para o tecido ósseo, mas o consumo moderado já pode ter efeitos negativos, dependendo do sexo, idade, estado hormonal, e tipo de bebida consumida (MAUREL et al., 2012). Já o consumo excessivo e a longo prazo tem como consequência efeitos deletérios, diminuindo a massa óssea, bem como a densidade mineral óssea em homens (TURNER, 2000). Recentemente foi relatada a redução da espessura cortical óssea, diminuição da espessura e do volume

trabecular ósseo, bem como diminuição da taxa de formação óssea, da taxa de aposição mineral e aumento da superfície corroída em pacientes negros do sexo masculino sofrendo de doença óssea induzida por álcool e pancreatite (SCHNITZLER; MESQUITA; SHIRES, 2010; SAKURAMA, 1998). Este grau de consumo de álcool também constitui um importante fator de risco para fraturas (HOIDRUP et al., 1999). A baixa massa óssea frequentemente encontrada em alcoólatras está associada ao aumento da incidência de fraturas (TURNER, 2000; SANTORI et al., 2008). Além disso, o álcool cria condições que favorecem quedas acidentais, independentemente de alterações ósseas (LUCAS, 1987). Vários estudos têm mostrado que o álcool pode inibir a formação de novo osso em um local da fratura quando a formação óssea é necessária para a reparação óssea (CHAKKALAKAL et al., 2005; BROWN et al., 2002; TREVISIOL et al., 2007).

Os efeitos do consumo de álcool na cura da fratura também parecem ser dose-dependentes (MAUREL et al., 2012). Os efeitos diretos do álcool sobre o tecido ósseo se relacionam com uma diminuição nos índices de atividade dos osteoblastos e diminuição da diferenciação em osteoblastos humanos, como retratado por Chavassieux et al. (1993), assim como um aumento da reabsorção óssea realizada por osteoclastos (CHEUNG et al., 1995). Foi observada também mudança na morfologia dos osteócitos e o aumento da apoptose de osteócitos (MAUREL et al., 2012).

Evidências indicam que o etanol promove a osteoporose por meio da alteração da produção e da reabsorção no processo de remodelação óssea (RAI et al., 2008). A osteoporose é um distúrbio metabólico que afeta o tecido ósseo, caracterizada por uma redução generalizada na densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, como demonstrado por Morii e Genant (1997) e Sobti et al. (2006), resultando na fragilidade e porosidade do osso e da sua susceptibilidade a fraturas (KANIS et al., 2004). O fator etiológico mais frequente da osteoporose é a deficiência de estrogênio, que ocorre principalmente em mulheres após a menopausa, como mostrado por LG Raisz (2005), mas é uma doença multifatorial, que também envolve outros fatores de risco, incluindo o alcoolismo (TEMPLETON, 2005).

Estes efeitos podem ser exercidos diretamente ou indiretamente através dos muitos tipos de células, hormônios, e fatores de crescimento que regulam o metabolismo ósseo. Além de fornecer apoio estrutural, o osso é um grande

armazém de cálcio e outros minerais. O intestino delgado absorve o cálcio dos alimentos ingeridos, e os rins excretam o excesso de cálcio. Uma concentração adequada de cálcio na corrente sanguínea é necessária para o bom funcionamento dos nervos e músculos (SAMPSON, 1997). O corpo monitora a concentração de cálcio e responde através da ação dos hormônios, vitaminas e fatores de crescimento locais para regular a distribuição de cálcio entre o sangue e ossos. O álcool pode perturbar este equilíbrio por afetar os hormônios que regulam o metabolismo do cálcio, bem como os hormônios que influenciam o metabolismo do cálcio indiretamente (por exemplo, hormônios esteroides reprodutivos e hormônio do crescimento) (SAMPSON, 1997).

Os ossos são constituídos por tecido mineralizado que consiste principalmente em cálcio (Ca) e fósforo (P). Estes elementos são organizados formando cristais de hidroxiapatita (CLARKE, 2008). Algumas condições ou patologias que afetam este tecido podem alterar a distribuição quantitativa desses elementos e, conseqüentemente, a composição estequiométrica da hidroxiapatita (MOE, 2008; ZAICHICK; TZAPHLIDOU, 2003; TZAPHLIDOU et al., 2006). A deficiência de estrogênio induzida pela realização de ovariectomia em ratos, associada ao consumo de álcool pode influenciar negativamente a qualidade do osso alveolar, e alterar a sua composição mineral, mostrando uma mudança significativa na composição estequiométrica da hidroxiapatita na crista óssea alveolar, levando a uma redução nas relações Ca/P (MARCHINI et al., 2012).

Alguns fatores sistêmicos, incluindo hormônios, como o estrogênio, podem ter influência sobre o tecido ósseo. Este é essencial para a manutenção do tecido ósseo, porque ele interage com as células envolvidas na remodelação óssea (KHOSLA et al., 2012 *apud* GOMES FILHO et al., 2015). O estrogênio diminui a reabsorção óssea e aumenta a formação de osso através de regulação positiva de OPG (um regulador negativo da atividade osteoclástica e osteoclastogênese) e regulação baixa de RANKL (um regulador positivo da atividade osteoclástica e osteoclastogênese) (KOHLI; KOHLI, 2011 *apud* GOMES FILHO et al., 2015). RANKL, que é expresso principalmente em células da linhagem dos osteoblastos, se liga a RANK presentes nas células da linhagem dos osteoclastos e estimula a osteoclastogênese, aumenta a atividade osteoclástica e inibe a apoptose dos osteoclastos maduros (TEITELBAUM, 2000; LERNER, 2006 *apud* GOMES FILHO et al., 2015). No entanto, estes eventos são bloqueados quando OPG, também

produzida predominantemente pelas células da linhagem osteoblástica, se liga a RANKL, impedindo a sua interação com RANK (YASUDA et al., 1998; TAKAYANAGI et al., 2000; KOTAKE et al., 2001 *apud* GOMES FILHO et al., 2015).

A deficiência de estrogênio pode agravar determinadas condições bucais, como a periodontite (XIONG et al., 2007 *apud* GOMES FILHO et al., 2015). A maioria das células e moléculas de sinalização envolvidas na patogênese das lesões periapicais também participam no processo de osteoporose (ZUPAN; KOMADINA; MARC, 2012; WAN; YUAN; YANG et al., 2014 *apud* GOMES FILHO et al., 2015). Assim, devido às semelhanças dos mecanismos celulares e moleculares de cada um, a osteoporose pode exercer um efeito de potenciação sobre a progressão da lesão periapical (PALOMO; LIU; BISSADA et al., 2007 *apud* GOMES FILHO et al., 2015).

Uma vez que o tecido ósseo sofre com o consumo excessivo de álcool, seria interessante investigar as alterações no osso alveolar sob esta condição sistêmica.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O abuso do álcool está associado a aumentos tanto na incidência de fraturas quanto nas complicações na cicatrização da fratura. É difícil determinar definitivamente se o etanol inibe a cura da fratura levando em consideração alguns estudos antecedentes em conjunto, principalmente por causa de diferenças metodológicas, mais notavelmente no modelo de fratura, como a dose de etanol, método de alimentação, e duração da alimentação antes e depois da fratura (CHAKKALAKAL et al., 2005).

No estudo de Chakkalakal et al. (2005) foram utilizados dois modelos de etanol-alimentação, nos quais ratos *Wistar* machos de 11 a 12 semanas de idade receberam dietas líquidas Lieber-Decarli, segundo Lieber e Decarli (1982), contendo etanol como 36% e 26% do total de calorias, indicados por LDE 36 e LDE 26, respectivamente. Dietas de controle livres de etanol correspondentes a LDE 36 e LDE 26 são indicadas por LDC 36 e LDC 26, respectivamente. Os modelos correspondentes são designados como modelo de "alto consumo de etanol" (HEC) e modelo de "moderado consumo de etanol" (MEC). O modelo HEC consiste em quatro grupos de tratamento (A, B, C, D) e dois grupos de controle nutricionais (E, F), enquanto que o modelo MEC consiste em três grupos de tratamento (G, H, I) e os mesmos dois controles nutricionais (CHAKKALAKAL et al., 2005).

Grupos A e G receberam as duas doses de etanol, isto é, as dietas LDE 36 e LDE 26, respectivamente, durante 6 semanas antes e 7 semanas após a cirurgia óssea, para um total de 13 semanas. Os grupos B e H foram os respectivos controles par alimentados. Grupos C e I foram os grupos "retirada", ou seja, dieta de etanol LDE foi substituída pela dieta de controle correspondente (LDC) dada por par-alimentação após a cirurgia (CHAKKALAKAL et al., 2005). No modelo de HEC houve o grupo adicional D, na qual a dieta de etanol LDE 36 foi substituída por alimentação *ad libitum* de dieta de controle LDC 36 após a cirurgia. Os animais nos grupos de controle nutricional E e F foram autorizados a alimentação *ad libitum* na dieta controle LDC 36 (E) e ração padrão (Lab Diet 5001 Rodent Diet, Brentwood, MO) (F) respectivamente, por 13 semanas (CHAKKALAKAL et al., 2005).

Utilizou-se o modelo de reparação óssea em ratos alimentados com etanol utilizado em estudo anterior de Chakkalakal et al. (2002), no qual foi

representada acura de fratura humana (CHAKKALAKAL et al., 1999; CHAKKALAKAL et al., 2000; CHAKKALAKAL et al., 2001). Foi constituído por uma osteotomia (lacuna de 4 mm) na diáfise da fíbula.

Esse referido estudo pretendeu responder a duas questões: se existe uma deficiência dose-dependente no resultado da reparação óssea associada ao consumo de etanol; e se a reduzida ingestão de alimentos muitas vezes associada ao consumo crónico de álcool em excesso pelos seres humanos também influencia esse resultado (CHAKKALAKAL et al., 2005).

Verificou-se que 13 semanas de alimentação com etanol como 36% das calorias (consumo de etanol "elevado") de uma dieta Lieber-DeCarli modificada para ratos machos de 3 meses de idade, durante 6 semanas antes e 7 semanas após a lesão óssea em uma deficiência significativa no resultado da reparação óssea em comparação com ratos de controle que foram dados dieta de controle Lieber-DeCarli por par-alimentação pelo mesmo período (CHAKKALAKAL et al., 2005).

As deficiências foram na rigidez de flexão do osso lesionado, e na rigidez intrínseca, força intrínseca, e densidade de cinzas do tecido no local de reparação. A deficiência foi causada pelo etanol e não pela redução da ingestão de alimentos pelos ratos alimentados com etanol (CHAKKALAKAL et al., 2005).

Além disso, a substituição da dieta de etanol pela dieta controle após a lesão óssea restaurou completamente o resultado normal de reparo ósseo e quase restaurou a função hepática normal (CHAKKALAKAL et al., 2005). O consumo de etanol "moderado" (como 26% do total de calorias) teve pouco ou nenhum efeito sobre a reparação óssea (DANTAS et al., 2012).

A ingestão de etanol é associada a efeitos deletérios em diferentes órgãos do corpo e um relatório recente demonstrou que o consumo crónico aumentou a inflamação periodontal (IRIE et al., 2008). Dantas et al. (2012) tiveram como objetivo em seu estudo avaliar o efeito da administração de etanol a curto prazo sobre a saúde oral de ratos submetidos ou não à periodontite experimental.

Os ratos foram divididos em quatro grupos (6 ratos por grupo): (1) ratos recebendo água (1,5 ml / 100g de peso corporal) por gavagem gástrica, duas vezes por dia (às 12 horas e as 18 horas) durante 12 dias; (2) ratos recebendo etanol 2g/kg (4,5ml de etanol a 25%) por gavagem gástrica, duas vezes por dia nas condições descritas acima; (3) ratos submetidos a periodontite experimental e recebendo água

como descrito para o grupo 1; e (4) ratos submetidos a periodontite experimental e que receberam etanol como descrito para o grupo 2. Todas as experiências e os ensaios foram realizados pelo menos três vezes (DANTAS et al., 2012).

Os resultados demonstraram que a administração de etanol durante um curto período de tempo aumentou a expressão de parâmetros ligados à destruição periodontal no tecido gengival de ratos. Além disso, a sua administração aumentou o comprimento do ligamento periodontal em ratos submetidos à periodontite induzida por ligadura, o que sugere que o consumo de álcool promove a progressão da doença em curto prazo (DANTAS et al., 2012).

Os resultados mostraram efeitos aditivos do etanol em curto prazo sobre a expressão de IL-1 $\beta$  e iNOS RNAm nos grupos em que foi induzida periodontite. Além disso, a atividade de iNOS foi aumentada após administração de etanol em um curto período de tempo. Assim, foi relatado que o consumo de álcool crônico também aumenta a inflamação periodontal, danos oxidativos, e a produção de citocinas, aumentando a severidade da inflamação periodontal no modelo de periodontite induzida por ligadura (IRIE et al., 2008).

O aumento na concentração de corticosterona no plasma observada em ratos que consumiram álcool durante 12 dias esteve de acordo com os relatos da literatura descrevendo que o consumo crônico de etanol produz um aumento sustentado de hormônios do estresse, como a corticosterona e epinefrina (MACHO et al., 2003; DINA et al., 2008).

No entanto, a periodontite induzida por ligadura não modificou significativamente a corticosterona plasmática, nem quando foi analisada por si só, nem quando foi analisada concomitantemente com a administração do etanol, em comparação com os respectivos controles sem periodontite. A administração de etanol não alterou o conteúdo de PGE<sub>2</sub> nem em ratos sem ligadura nem em ratos com a periodontite induzida por ligadura.

Os efeitos a curto prazo de etanol (20%) são suficientes para aumentar o processo inflamatório e avançar o início do processo de perda óssea; mas deve ser insuficiente para demonstrar os efeitos aditivos sobre a perda óssea induzida por periodontite como observado pela administração crônica de etanol (SOUZA et al., 2009).

Tendo em conta os resultados do estudo e os consultados na literatura,

pode-se concluir que o efeito da ingestão de etanol na destruição periodontal depende da dose e do tempo de consumo. Os resultados sugerem que o consumo de etanol pode representar um indicador de risco para a doença periodontal, uma vez que aumenta a expressão de marcadores inflamatórios em ratos saudáveis, e atenua estes, a curto prazo, no decurso da doença.

A fim de estabelecer o efeito do álcool como fator de risco para a doença periodontal, estudos longitudinais de maior escala e estudos de caso-controle são necessários para confirmar a relação entre álcool e periodontite.

Os ossos são constituídos por tecido mineralizado que consiste principalmente em cálcio (Ca) e fósforo (P). Estes elementos são organizados formando cristais de hidroxiapatita (CLARKE, 2008).

Algumas condições ou patologias que afetam este tecido podem alterar a distribuição quantitativa desses elementos e, conseqüentemente, a composição estequiométrica da hidroxiapatita (ZAICHICK; TZAPHLIDOU, 2003; TZAPHLIDOU et al., 2006; MOE, 2008).

A osteoporose é uma doença óssea metabólica, seu fator etiológico mais frequente é a deficiência de estrogênio, que ocorre principalmente em mulheres após a menopausa (RAISZ, 2005).

Essa condição causa alterações no padrão de remodelação óssea, com predominância do processo de reabsorção, o qual pode alterar o homeostase do Ca e P e diminuir a densidade mineral óssea (MOE, 2008; MEUNIER; BOIVIN, 1997; BOIVIN; MEUNIER, 2003).

Apesar da importância da deficiência de estrogênio na etiologia, a osteoporose é uma doença multi-fatorial, envolvendo vários outros fatores de risco, incluindo o consumo excessivo de álcool (TEMPLETON, 2005).

O trabalho de Marchini et al. (2012) teve como objetivo avaliar o efeito da deficiência de estrogênio e do consumo excessivo de álcool na crista óssea alveolar. Considerando os achados anteriores sobre a deficiência de estrogênio e consumo de álcool, nos estudos de Alonso (2009), Lodi (2010) e Deco et al. (2011), a hipótese do referido estudo foi a de que a deficiência de estrogênio associada ao consumo de álcool pode influenciar negativamente a qualidade do osso alveolar e alterar a sua composição mineral (MARCHINI et al., 2012).

Cinquenta e quatro ratos (*Rattus norvegicus*, do *albinus*, variedade

*Wistar*), com idade entre quatro meses, foram inicialmente divididos em dois grupos: ovariectomizados (ratos submetidos à deficiência de estrogênio pela remoção dos ovários) e Sham operados (ovariectomia simulada, ovários expostos mas não removidos) (MARCHINI et al., 2012).

Um mês após a cirurgia, os dois grupos foram sub-divididos, e receberam a seguinte intervenção dietética durante oito semanas: (a) dieta alcoólica: dieta sólida e uma solução a 20% de álcool *ad libitum*, (b) dieta isocalórica: dietas sólida e líquida com a mesma quantidade de calorias consumidas pelo grupo álcool e (c) dieta *ad libitum*: dieta sólida e água *ad libitum* (MARCHINI et al., 2012).

A solução de álcool a 20% foi obtida por diluição de um álcool absoluto em água. A concentração da solução isocalórica continha, em mililitros, a mesma quantidade de calorias que a solução de álcool a 20% (MARCHINI et al., 2012).

Apenas a associação de álcool com deficiência de estrogênio foi capaz de diminuir significativamente a relação Ca/P no osso alveolar. Assim, a partir dos resultados, não foi possível concluir que a ovariectomia sozinha (sem um tratamento dietético associado) foi capaz de alterar significativamente a estequiometria da hidroxiapatita no osso alveolar (MARCHINI et al., 2012).

Marchini et al. (2012), concluíram que a ovariectomia associada ao consumo de álcool de 20% levou a uma diminuição significativa em relações Ca/P dentro da região da crista óssea alveolar em ratos.

Diferentes modelos são usados para estudar os efeitos do consumo crônico de álcool no tecido ósseo em ratos. No entanto, os modelos atuais levam vários meses para mostrar índices de osteopenia como observado em consumidores crônicos (MAUREL et al., 2013).

Numerosos estudos têm apoiado que a exposição crônica e intermitente a vapores de etanol tem validade preditiva como um modelo de dependência de álcool em humanos. No entanto, este modelo nunca foi aplicado à pesquisa óssea para estudar os seus efeitos sobre os parâmetros que definem a osteopenia. Esse foi o objetivo do estudo de Maurel et al. (2013) com ratos, avaliar os efeitos da exposição crônica intermitente ao vapor de etanol sobre a DMO e microarquitetura óssea.

Para tanto, ratos *Wistar* machos foram expostos à inalação de vapor de etanol (n=6) ou de ar (controles, n=6). Os animais foram expostos à vapor de etanol de forma crônica (11 semanas) e intermitente (14 horas por dia), atingindo níveis

estáveis de álcool no sangue (alcoolemia; 150 a 250 mg/dl) no final da terceira semana de inalação. Após o sacrifício, o fêmur direito e esquerdo e a tíbia foram dissecados livre de gordura e tecido conjuntivo e a densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada por dupla absorção de raios-X. A microarquitetura do fêmur foi estudada com tomografia micro-computadorizada (MAUREL et al., 2013).

A densidade mineral óssea (DMO) dos fêmures direito e esquerdo e da tíbia esquerda foi menor no grupo etanol em comparação com o grupo controle. A fração do volume ósseo (BV/TV) e a densidade da superfície óssea (BS/TV) foram menores no grupo etanol em comparação com animais de controle. O número trabecular (Tb.N) foi menor no grupo etanol, enquanto o espaçamento trabecular (Tb.Sp) foi maior (MAUREL et al., 2013).

A diminuição na DMO, BV/TV, e Tb.N está na mesma faixa do que é observado em consumidores humanos e do que é relatado com outros modelos animais de álcool (dieta líquida Lieber-DeCarli, etanol na água da torneira). Portanto, este modelo pode ser útil para estudar os efeitos do consumo crônico de álcool no campo da pesquisa óssea e tem a vantagem de controlar facilmente os níveis de álcool no sangue (MAUREL et al., 2013).

Este modelo de exposição ao vapor de etanol permite facilmente alcançar níveis de álcool no sangue elevados, e patologias ósseas como osteopenia podem ser induzidas, semelhante aos outros modelos. Assim, a exposição crônica e intermitente a vapor de álcool parece ser um bom modelo para o estudo da osteopenia induzida pelo álcool em ratos (MAUREL et al., 2013).

É amplamente aceito que a principal causa da periodontite é a infecção bacteriana (HAJISHENGALLIS et al., 2012). No entanto, outros fatores podem interferir no desenvolvimento da doença periodontal destrutiva (VASCONCELOS et al., 2013).

Uma investigação recente demonstrou que o álcool aumenta marcadores inflamatórios periodontais e exacerba o desenvolvimento e a progressão da periodontite (DANTAS et al., 2012). Outro fator de risco para periodontite é o tabagismo (VASCONCELOS et al., 2013).

A pesquisa mostrou que a nicotina é uma substância tóxica na fumaça do tabaco (LEOW et al., 2006). Os efeitos de ambos – nicotina, segundo Nociti et al. (2000) e álcool, de acordo com Amaral, Vettore e Leão (2009) – separadamente, são

prejudiciais para os tecidos periodontais.

Além dos efeitos do álcool, estudos demonstraram uma inibição da proliferação, produção de matriz extracelular, e a ligação de fibroblastos gengivais humanos, além do aumento da atividade da colagenase na presença de nicotina, como observam Tipton e Dabbous (1995), mas pouco se conhece sobre os efeitos combinados do álcool e nicotina nos tecidos periodontais, quando analisados simultaneamente.

O objetivo do estudo de Vasconcelos et al. (2013) foi avaliar os efeitos do álcool e da nicotina quando analisados isoladamente ou simultaneamente, na área de perda óssea alveolar resultante de periodontite induzida por ligadura em ratos.

Vinte ratos foram submetidos à autoadministração de álcool 25%. As doses de álcool foram gradualmente introduzidas na água por semana; sucessivos aumentos de 5% na concentração, até se obter uma concentração final de 25%. Os outros vinte ratos receberam apenas água filtrada (VASCONCELOS et al., 2013).

Para induzir periodontite, um dos primeiros molares inferiores de cada rato foi aleatoriamente designados para receber uma ligadura de algodão ao redor da região cervical (ROVIN; COSTICH; GORDON, 1966).

A ligadura foi atada na mesial do dente. O dente contralateral foi deixado sem ligadura para servir como controle. Sete dias mais tarde, os animais foram distribuídos aleatoriamente para um dos quatro grupos de tratamento, incluindo os seguintes esquemas de injeção intraperitoneal diária (VASCONCELOS et al., 2013): Grupo A, 2 mL/g de peso corporal de solução salina; grupo B, 2mL/g de peso corporal de solução salina e a autoadministração de álcool 25%; grupo C, 2ul/g de peso corporal de solução de nicotina com 0,19ul/ml de solução salina; e o grupo D, 2mL/g de peso corporal de solução de nicotina com 0,19ul/ml de solução salina e a autoadministração de 25% de álcool (VASCONCELOS et al., 2013).

Clinicamente, os sinais de inflamação foram observados em todos os dentes laqueados. Os dentes com ligadura apresentaram mais perda óssea alveolar do que dentes sem ligadura ( $p < 0,05$ ) (VASCONCELOS et al., 2013).

A análise estatística ( $p > 0,05$ ) dos valores histométricos obtidos a partir das áreas de perda óssea revelou que não houve diferenças entre as áreas periodontais de dentes sem ligadura a partir de animais que não foram expostos a drogas e também daqueles que receberam nicotina e/ou álcool (VASCONCELOS et

al., 2013).

Estes resultados demonstram que a doença foi induzida por ligadura e que os efeitos das drogas sozinhas não foram capazes de promover perda óssea na ausência de doença inflamatória (VASCONCELOS et al., 2013).

As análises entre os dentes com ligadura mostraram que tanto o grupo C (nicotina) como o grupo B (25% de álcool) apresentaram aumento da perda óssea alveolar na área de furca, e a combinação simultânea de álcool e nicotina (grupo D) intensificou estes efeitos ( $p < 0,05$ ), quando comparada com os dentes com ligadura em animais que receberam solução salina (VASCONCELOS et al., 2013).

Os resultados dos autores sugerem que a combinação simultânea de álcool e nicotina tem um efeito sinérgico na progressão da periodontite, evidenciado pelo aumento da destruição óssea da região de furca na doença periodontal em ratos (VASCONCELOS et al., 2013).

A Cachaça é uma bebida alcoólica tipicamente brasileira, produzida a partir da fermentação e a destilação do caldo de cana, possuindo um elevado teor de álcool, que geralmente varia de 38 a 48% (v/v) a 20°C (BRASIL, 2005; BRASIL, 2009). Bastos et al. (2014) buscaram avaliar o impacto do consumo crônico de Cachaça sobre a perda óssea alveolar (BL) induzida por ligadura, e sobre a densidade óssea alveolar (BD) em ratos peripuberais. Foi colocada a hipótese de que o consumo crônico de Cachaça iria promover o maior nível de perda óssea alveolar e o menor percentual de densidade óssea alveolar.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente a um dos seguintes grupos: controle (n=15): animais sem ingestão de Cachaça; Cachaça (n=15): animais sujeitos à ingestão de Cachaça. O grupo Cachaça consumiu Cachaça *ad libitum* (marca registrada: "51"; Müller Beverage Company, Pirassununga, São Paulo, Brasil), enquanto o grupo de controle consumiu água *ad libitum* durante 100 dias (BASTOS et al., 2014). Resumidamente, nos 50 primeiros dias, os animais ingeriram doses crescentes de Cachaça (10% (v/v) e 15% (v/v) durante 15 dias/concentração; 20% (v/v) e 25% (v/v) durante 10 dias/concentração). Subsequentemente, os animais ingeriram 30% (v/v) de Cachaça durante os restantes 50 dias (BASTOS et al., 2014).

No geral, os resultados mostram que a ingestão de Cachaça pode afetar adversamente o osso alveolar tanto na presença como na ausência de formação de

biofilme, aumentando a perda óssea e reduzindo a densidade óssea (BASTOS et al., 2014). Estes resultados suportam os dados clínicos que indicam o consumo de álcool como um indicador de risco para as doenças periodontais (AMARAL; VETTORE; LEÃO, 2009).

Os resultados do estudo mostraram que a ingestão de Cachaça pode tanto exacerbar a destruição óssea induzida por patógenos sobre o osso alveolar como pode causar perda óssea alveolar por si só (BASTOS et al., 2014).

A apoptose é tão importante quanto a mitose para o crescimento e manutenção do esqueleto. Sugere-se que todos os osteoclastos (células responsáveis pela reabsorção óssea) devem sofrer apoptose depois de completar um ciclo de reabsorção. A maioria dos osteoblastos (células responsáveis pela formação óssea) também morrem, enquanto outros podem se tornar células de revestimento ou osteócitos (MARCHINI et al., 2014).

Há evidências de que hormônios sistêmicos, forças mecânicas, citocinas, fatores de crescimento e agentes farmacológicos podem desempenhar um papel na regulação da apoptose de células ósseas (BELLIDO; PLOTKIN, 2008).

PARP (poli ADP ribose polimerase) é uma proteína nuclear envolvida em processos de reparação de DNA, cuja clivagem é um parâmetro sensível para a detecção de células em apoptose (DURIEZ; SHAH, 1997; SOLDANI; SCOVASSI, 2002; VIRAG et al., 2013). Considerando isso, o objetivo do estudo de Marchini et al. (2014) foi verificar a influência do alcoolismo crônico e/ou deficiências de estrogênio na apoptose de células ósseas da região da crista óssea alveolar, em ratos, através da avaliação imuno-histoquímica do anticorpo primário anti PARP P-85.

Os animais receberam a seguinte intervenção dietética por 56 dias: (a) dieta alcoólica: alimentos sólidos e solução de álcool 20%; (b) dieta isocalórica: dietas sólidos e líquidos com a mesma quantidade de calorias consumidas pelo grupo álcool; (c) *ad libitum* dieta (dieta livre): alimentos sólidos e água *ad libitum*. A solução a 20% de álcool foi obtida por diluição de um álcool absoluto em água (MARCHINI et al., 2014).

Durante o tratamento dietético, os ratos foram divididos em seis grupos experimentais (n= 9): Sham e dieta *ad libitum* (Sham/ad); ovariectomizados e dieta *ad libitum* (OVX/ad); Sham e dieta alcoólica (Sham/alc); ovariectomizados e dieta alcoólica (OVX/alc); Sham e dieta isocalórica (Sham/iso); e ovariectomizados e dieta

isocalórica (OVX/iso) (MARCHINI et al., 2014).

Tomando em consideração que a redução da qualidade do osso pode ocorrer devido a um aumento na reabsorção e diminuição da formação do osso, a hipótese dos autores foi a de que a deficiência de estrogênio associada ao consumo de álcool pode interferir no processo de apoptose (MARCHINI et al., 2014).

Isto possivelmente acontece devido à uma diminuição da apoptose dos osteoclastos, afirmam Krume Brown (2008); a um aumento da apoptose de osteoblastos, de acordo com Said et al.(2008) e de osteócitos – como tem sido demonstrado que a apoptose de osteócitos pode ser um sinal para a ocorrência da reabsorção (LIRANI-GALVÃO et al., 2009; CARDOSO et al., 2009; MAUREL et al., 2011).

No entanto, com base nos resultados não foi possível concluir que o álcool associado à deficiência de estrogênio alterou significativamente a apoptose de osteoblastos, osteócitos e/ou osteoclastos na região da crista óssea alveolar; portanto a hipótese inicial do nosso trabalho foi rejeitada (MARCHINI et al., 2014).

Os autores concluíram que a ovariectomia não foi capaz de influenciar a taxa de apoptose das células ósseas da região crista óssea alveolar em ratos, e que uma possível influência da dieta na apoptose de osteoblastos e os osteócitos não pode ser excluída (MARCHINI et al., 2014).

A periodontite é uma doença oral que compreende um grupo de condições inflamatórias que afetam estruturas de suporte da dentição, incluindo ligamento periodontal, osso alveolar e tecidos gengivais (GIANNOBILE et al., 2009; SURKIN et al., 2014).

A resposta do hospedeiro desempenha um papel crítico na degradação de tecido periodontal, enquanto que a presença de agentes patogênicos periodontais é necessária, mas não suficiente para o seu início (GRAVES et al., 2011; SURKIN et al., 2014).

O lipopolissacarídeo (LPS) é o principal componente da membrana externa de bactérias Gram-negativas, conforme descrevem Medzhitov e Janeway (1997), estimulando células hospedeiras à produzir várias citocinas pró-inflamatórias: fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), e interleucina-6 (IL-6). Também estimula a produção de mediadores inflamatórios, tais como a prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO), segundo Graves et al., 2011;

Ulevitch e Tobias (1995), promovendo a liberação de metaloproteinases da matriz de tecidos do hospedeiro, o que é destrutivo para a matriz extracelular e osso alveolar (BIRKEDAL-HANSEN, 1993). LPS é pensado para ser um fator prejudicial na periodontite, e é conhecido por sua contribuição para a perda óssea alveolar (PALSSON - MCDERMOTT; O'NEILL, 2004).

Considerando a escassa informação disponível sobre os efeitos do alcoolismo sobre a perda óssea alveolar e marcadores inflamatórios em periodontite, o objetivo do estudo de Surkin et al. (2014) foi o de avaliar o efeito do consumo crônico de álcool sobre o desenvolvimento da doença periodontal.

Os ratos foram divididos em 6 grupos (8 ratos por grupo): (I) ratos de controle que receberam água como a única fonte líquida durante 4 meses; (II) ratos de controle que receberam EtOH 20% (v/v) como a única fonte líquida durante 4 meses; (III) ratos que receberam água como descrito para o grupo 1 e foi injetada solução salina na gengiva (veículo de LPS); (IV) ratos que receberam EtOH como descrito para o grupo 2 e foi injetada solução salina na gengiva; (V) ratos que receberam água como descrito para o grupo 1 e submetidos a periodontite experimental (gengivas injetados com LPS); (VI) ratos que receberam EtOH como descrito para o grupo 2 e submetidos a periodontite experimental (SURKIN et al., 2014).

Os ratos tratados com EtOH receberam uma solução de EtOH aquosa como sua única fonte de líquido disponível por 4 meses, com base em trabalhos anteriores (SILVA; MADEIRA, 2012; SILVA et al., 2009; SURKIN et al., 2014). A concentração de EtOH foi progressivamente aumentada, começando com uma solução a 5% (v/v), aumentando 1% por dia, para um final de 20% (v/v) 2 semanas mais tarde. Comida era livremente disponível durante todo o experimento (SURKIN et al., 2014).

A periodontite foi induzida através da injeção de 10 µL de LPS (a partir de *Escherichia coli* [serotipo 055-B5], Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 2mg/ml, na vestibular e no tecido gengival oral em torno da cervical do primeiro molar superior e inferior, e no espaço interdentário entre o primeiro e segundo molares superiores e inferiores, sob uma atmosfera de CO<sub>2</sub> (SURKIN et al., 2014).

Demonstrou-se que o consumo de 20% de álcool durante 4 meses, considerado como crônico, induz a perda óssea alveolar e altera o estado de

marcadores inflamatórios associados à doença periodontal, como prostaglandina E2 (PGE2) presente no tecido gengival e atividade da óxido nítrico sintase induzível mais conteúdo de PGE2 presente na glândula submandibular (SURKIN et al., 2014).

Por outro lado, os ratos que ingeriram álcool submetidos ao modelo comprovado de periodontite induzida por LPS, de acordo com Llavaneras et al. (1999) não apresentam um dano adicional em comparação aos ratos que não ingeriram álcool submetidos a injeções de LPS (SURKIN et al., 2014).

SURKIN et al., 2014 demonstraram a perda óssea alveolar e aumento do TNF- $\alpha$  no plasma após 4 meses de ingestão de álcool; também demonstraram o aumento de PGE 2 em gengiva além do aumento de PGE 2 e da atividade de iNOS em glândula submandibular de grupos alcoólicos, em comparação com grupos não-alcoólicos.

É importante salientar que as diferenças histológicas encontradas no tecido periodontal de ratos submetidos à ingestão crônica de álcool podem ser explicadas pelas alterações na concentração de ON, PGE 2, eTNF- $\alpha$  no plasma e nos tecidos orais ao longo do período experimental, além de outros mediadores inflamatórios não avaliados nesse trabalho (SURKIN et al., 2014).

Os resultados sugerem que o consumo de 20% de álcool durante 4 meses gera efeitos diferenciais sobre a saúde bucal dos ratos, dependendo do seu estado fisiopatológico: Poderia exacerbar a condição inflamatória quando o dano periodontal está ausente, mas não teria o mesmo efeito quando o dano está instalado (SURKIN et al., 2014).

Embora o consumo crônico produza, por si só, danos periodontais compatíveis à doença periodontal, provavelmente através de vias sistêmicas, a sua ingestão não produz efeitos prejudiciais aditivos significativos em ratos com periodontite induzida por aplicações locais de LPS (SURKIN et al., 2014).

Biofilmes microbianos, principalmente bactérias gram-negativas, são os contribuintes mais importantes para o desenvolvimento de doenças periodontais. Além disso, uma evidência emergente suporta o papel de fatores sistêmicos na progressão da doença periodontal (OBALLE et al., 2014).

A literatura sugere que o tabaco é um dos principais fatores de risco para as doenças periodontais e, provavelmente, o mais importante (GENCO; BORGNAKKE, 2013).

Estudos em seres humanos e em animais mostraram que o consumo de álcool de leve a moderado parece ter um efeito benéfico sobre a resposta imune, assim como sobre processos infecciosos e inflamatórios (IMHOF A et al., 2004; CASTELNUOVO et al., 2006).

A hipótese do estudo de Oballe et al. (2014) foi a de que os ratos expostos ao consumo de álcool de leve a moderado podem apresentar menor ocorrência de destruição periodontal do que os ratos não expostos ao álcool; ratos expostos ao tabaco podem apresentar maior ocorrência de destruição periodontal do que os ratos não expostos ao tabaco; e ratos expostos simultaneamente ao álcool e ao tabaco podem apresentar um padrão diferente de ocorrência de destruição periodontal se comparado a um grupo controle. O objetivo dos referidos autores foi avaliar a ocorrência de destruição periodontal espontânea em ratos *Wistar* expostos ao álcool e/ou tabaco.

Vinte e quatro ratos *Wistar* do sexo masculino, pesando aproximadamente 290 g foram usados. Os animais foram alojados em grupos de 3, sob um ciclo de luz/escuro de 12h e à temperatura ambiente ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), com livre acesso à água e ração (Nuvilab CR-1; NUVITAL, Curitiba, PR, Brasil). A ingestão de líquidos e sólidos, bem como o peso corporal foi monitorizada durante o estudo (OBALLE et al., 2014). Os animais foram distribuídos em 4 grupos e todos os procedimentos experimentais duraram 4 semanas. Grupo 1 (Grupo de controle; n= 6): animais receberam 10ml/kg de solução de glicose (5%) por meio de sonda gástrica, duas vezes por dia. Grupo 2 (Grupo álcool; n= 6): animais receberam 2g/kg de solução de álcool (20%) por meio de sonda gástrica, duas vezes por dia. Grupo 3 (Grupo de tabaco; n= 6): animais que receberam 6 cigarros por inalação durante 60min e 10mL/kg de solução de glicose (5%) por meio de sonda gástrica, duas vezes por dia. Grupo 4 (Grupo Álcool + tabaco; n= 6): os animais receberam a mesma intervenção dos grupos 2 e 3, duas vezes por dia. A solução de álcool foi administrada antes do início da exposição à fumaça do cigarro (OBALLE et al., 2014).

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de destruição periodontal espontânea. Para isso, um ponto de corte foi estabelecido, a fim de definir a ocorrência de destruição periodontal. Uma análise dos dados do grupo de controle foi realizado e o 75 percentil foi considerado o ponto de corte. Assim, as medições  $\geq$

0,39 milímetros foram consideradas como destruição periodontal espontânea (OBALLE et al., 2014).

Na análise de ocorrência de destruição periodontal, a exposição ao álcool diminuiu a ocorrência de perda óssea alveolar e a exposição ao cigarro aumentou a perda óssea alveolar. A combinação da exposição ao álcool e ao cigarro não difere do grupo de controle. Foi demonstrado que há uma associação positiva entre o álcool e ausência de doença periodontal espontânea (OBALLE et al., 2014). Por outro lado, há uma associação positiva entre o tabaco e presença de destruição periodontal espontânea. Além disso, não existe uma associação entre o álcool + tabaco com destruição periodontal espontânea (OBALLE et al., 2014).

No estudo de Oballe et al. (2014) a dose diária de álcool utilizada imita a quantidade de álcool consumido por pessoas que ingerem álcool de forma leve a moderada (PAUTASSI et al., 2011; PROBYN et al., 2013).

Existem alguns caminhos plausíveis pelos quais as quantidades de álcool de leve a moderada pode proteger o osso alveolar da destruição (OBALLE et al., 2014). Uma das hipóteses refere-se a uma redução de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e proteína C reativa (MARQUES-VIDAL et al., 2012).

Adicionalmente ao efeito anti-inflamatório e aos possíveis benefícios na imunocompetência do hospedeiro, o eventual efeito antimicrobiano na placa dentária também poderia explicar o melhor estado periodontal observada em consumidores de álcool leves a moderados (OBALLE et al., 2014).

A hipótese pré-estabelecida no estudo de Oballe et al. (2014) leva à expectativa de um diferente padrão de destruição periodontal em ratos expostos a concentração moderada tanto de álcool quanto de fumo, porém os ratos em questão não apresentaram maior grau de destruição periodontal.

A explicação possível para este resultado é que os efeitos negativos conhecidos de fumar foram pelo menos parcialmente neutralizado pelas propriedades anti-inflamatórias da concentração utilizada de álcool. A interpretação desse resultado deve ser realizada com extremo cuidado, uma vez que não deve ser concebível traduzir que o álcool poderia diminuir o efeito deletério do tabagismo (OBALLE et al., 2014).

O álcool tem efeitos negativos sobre vários órgãos e tecidos. No tecido ósseo atrasa a neoformação, observam Sampson (1999) e Chakkalakal (2005),

diminuindo a capacidade de síntese e de proliferação dos osteoblastos (TORRICELLI et al., 2008). Cálcio e fosfato, minerais essenciais na composição do osso, também poderiam ter seus níveis séricos afetados pelo consumo de álcool (CONFAVREUX, 2011; SHIBER; MATTU, 2002; DECO et al., 2015)

Vários estudos têm demonstrado os efeitos do álcool no metabolismo ósseo e na reparação, mas há pouca informação sobre o consumo de álcool na osteointegração de implantes dentários. O objetivo do trabalho de Deco et al. (2015) foi verificar o impacto de longos períodos de consumo excessivo de álcool na osteointegração em ratos.

A hipótese dos autores é que o consumo excessivo e prolongado de álcool pode ser prejudicial para a osseointegração. Para testar esta hipótese, o contato direto osso-implante, bem como os níveis séricos de cálcio e fosfato foram avaliados em diferentes períodos de consumo de álcool em um modelo animal (DECO et al., 2015).

Todos os implantes foram esterilizados individualmente antes da colocação e colocados na epífise distal do fêmur direito de cada animal de cada grupo (DECO et al., 2015).

Trinta e cinco ratas de 3 meses de idade (*Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar albinus*) foram utilizados. Eles foram alojados à temperatura ambiente e alimentados com uma dieta controlada. Oito animais morreram durante a anestesia ou no pós-operatório, o que resulta em um N final = 27 (DECO et al., 2015).

Os ratos foram divididos igualmente em 5 grupos experimentais de acordo com as suas condições alimentares, como segue: grupo G1 (Final n= 6): comida e água *ad libitum*; G2 (n final= 6): alimentos e solução de álcool 20% *ad libitum* durante 3 meses; G3 (Final n= 4): alimentos e solução de álcool 20% *ad libitum* por 4 meses; G4 (n final= 6): alimentos e solução de álcool 20% *ad libitum* por 5 meses; e G5 (Final n= 5): alimentos e solução de álcool 20% *ad libitum* durante 6 meses (DECO et al., 2015).

A solução de álcool a 20% foi obtida a partir da diluição de álcool absoluto (Ecibra, Santo Amaro, Brasil) em água. Os grupos que consumiram álcool por períodos mais longos apresentaram diminuição da porcentagem de contato direto osso-implante. O consumo de álcool não afetou os níveis séricos de cálcio, mas elevou o nível de fosfato sérico (DECO et al., 2015).

Houve uma correlação forte e direta entre o nível sérico de cálcio e calorias ingeridas da solução alcoólica e uma correlação forte e inversa entre o nível de cálcio sérico e calorias ingeridas dos alimentos. O cálcio sérico aumentou gradualmente com o tempo de consumo de álcool, mas a diferença não foi significativa (DECO et al., 2015).

Este resultado contraria a literatura que mostra que o consumo de álcool reduz os níveis séricos de cálcio, embora o mecanismo de ação ainda não seja conhecido (KEIVER et al., 2005). Uma possível explicação para os resultados, analisam Baran, Bryant e Robson (1982), é que o álcool pode ter causado um aumento da produção de hormônio paratiróide (PTH), que normalizou o nível de cálcio (DECO et al., 2015).

Uma forma de restaurar os níveis de cálcio no soro por PTH é a absorção de cálcio dos ossos, de acordo com Moe (2008), o que poderia explicar a correlação forte e inversa observada entre o cálcio e contato direto osso-implante na região apical (DECO et al., 2015).

Se parte do cálcio do osso foi removido para restaurar os níveis séricos, parece possível que essa redução no osso tenha sido prejudicial para a osteointegração. No entanto, esta é apenas uma hipótese, uma vez que o PTH sérico não foi avaliado (DECO et al., 2015).

Os resultados do estudo de DECO et al. (2015) mostraram que o consumo crônico de álcool teve uma influência negativa sobre a osteointegração. No entanto, não é possível determinar o quanto dessa perda foi devido ao álcool e quanto foi causada por alterações na dieta que ocorrem secundariamente ao alcoolismo. Mais estudos devem ser feitos a fim de elucidar esses resultados, incluindo avaliação renal e verificando os níveis de PTH (DECO et al., 2015).

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre a interferência do álcool na dinâmica do osso alveolar.

## 4 DISCUSSÃO

O consumo de bebidas alcoólicas abrange grande parte da população mundial e pode ser classificado como leve, agudo ou elevado-crônico (MAUREL et al., 2012). Quando consumido de forma excessiva, o álcool pode trazer danos à saúde e, conseqüentemente, à qualidade de vida das pessoas (FLEMING; MIHIC; HARRIS, 2010).

O álcool traz efeitos prejudiciais ao cérebro, uma vez que foi demonstrado o efeito do consumo agudo de álcool sobre tarefas cognitivas e de desempenho como a memória e a aprendizagem, conforme Fadda e Rossetti (1998), Hampson e Deadwyler (1999); ao fígado, músculos e esqueleto (SCHUCKIT, 2009). A droga pode causar o aumento do peso do fígado, do conteúdo de triglicérides e da atividade específica do citocromo P4502E1 (CHAKKALAKA et al., 2005). A ingestão crônica de álcool também pode influenciar a progressão de doenças que possuem outros fatores etiológicos, como a hepatite viral; bem como pode levar à doença hepática diretamente (LEAKE, 2014). O consumo abusivo de álcool também é prejudicial aos ossos, sendo conhecido por induzir a osteoporose secundária (MAUREL et al., 2012).

A dose de álcool ingerida e a duração de consumo da droga estão diretamente relacionadas aos efeitos proporcionados ao tecido ósseo. O baixo consumo de álcool não é prejudicial para o tecido ósseo, o consumo moderado já pode ter efeitos negativos, dependendo de alguns fatores fisiológicos, do sexo, idade, e do tipo de bebida consumida (MAUREL et al., 2012). Já o consumo excessivo e a longo prazo resulta em efeitos deletérios sobre o tecido ósseo, como a diminuição da massa óssea e da densidade mineral óssea em homens (TURNER, 2000). A ingestão excessiva de álcool também consiste em um fator de risco para fraturas (HOIDRUP S et al., 1999). Turner (2000) e Santoriet al. (2008) demonstraram que a baixa massa óssea frequentemente encontrada em alcoólatras está associada ao aumento da incidência de fraturas. Lucas (1987) mostrou também que, independentemente de alterações ósseas, o consumo excessivo de álcool favorece quedas acidentais. Este consumo pode resultar na reparação óssea deficiente (CHAKKALAKAL et al., 2005). Schnitzler et al. (2010) e Sakurama (1998) ao realizarem um estudo em pacientes negros do sexo masculino sofrendo de

doença óssea induzida por álcool e pancreatite, relataram a redução da espessura cortical e trabecular óssea, redução do volume trabecular ósseo, diminuição da taxa de formação óssea assim como da taxa de aposição mineral e aumento da superfície corroída.

Quanto aos métodos utilizados para indução do alcoolismo, nesta revisão podemos observar que se tratando da administração de álcool líquido, através de intervenção dietética nos animais, houve estudos realizados com o etanol, como o de Marchini et al. (2012), além de outros autores; e com a Cachaça, como o de Bastos et al. (2014). A Cachaça é uma bebida alcoólica tipicamente brasileira, produzida a partir da fermentação e a destilação do caldo de cana, que possui um elevado teor de álcool, geralmente variando entre 38 a 48% (v/v) a 20°C (BASTOS et al., 2014).

Dentre os estudos aqui relatados, se tratando de álcool na forma líquida houve administração através de intervenção dietética, na qual o animal ingeria uma solução com determinada concentração de álcool de forma espontânea, tal como a realizada por Marchini et al. (2014), Chakkalakalet al. (2005), entre outros autores. Também houve a administração deste por meio de sonda gástrica (OBALLE et al., 2014; DANTAS et al., 2012). Porém, o meio mais usado nesta revisão foi a intervenção dietética. O álcool também pode ser administrado na forma de vapor. Maurel et al. (2013) mostraram que este modelo de exposição ao vapor de etanol permite facilmente alcançar níveis elevados de álcool no sangue, e a osteopenia pode ser induzida, assim como nos outros modelos.

Alguns estudos relacionaram o álcool à nicotina ou ao tabaco; é importante lembrarmos que há diferença entre eles. A nicotina foi administrada através de uma solução de nicotina por meio de injeção peritoneal, como citado por Vasconcelos et al., (2013); já o tabaco foi administrado através da inalação de cigarros (OBALLE et al., 2014).

Também houve diferentes formas de indução da periodontite nos animais. Realizou-se indução da periodontite através da injeção LPS (lipopolissacárido) no tecido gengival dos animais, tal como no estudo de Surkin et al., 2014; já outros autores adotaram a colocação de ligadura nos dentes dos animais como forma de indução da doença periodontal (BASTOS et al., 2014). Também foi realizado um estudo no qual a periodontite não foi induzida. Os autores Oballe et al. (2014), buscaram a destruição periodontal espontânea.

Foram reunidos estudos tanto em osso alveolar quanto em ossos longos; em fíbula, como no caso de Chakkalakalet al. (2005); e em fêmur e tíbia de ratos (MAUREL et al., 2013). Os tecidos periodontais são constituídos pelo periodonto de proteção, formado pela gengiva e pelo periodonto de sustentação, o qual inclui o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar de suporte. O osso alveolar apresenta dois componentes, o osso alveolar propriamente dito; que forma a delgada lâmina óssea cortical que delimita a superfície do alvéolo dental, localizada imediatamente lateral ao ligamento periodontal, e o processo alveolar que é contínuo a ele (LINDHE; KARRING, 1999; SOUZA et al., 2005).

As estruturas periodontais formam uma unidade biológica e funcional susceptível à alterações fisiológicas ou patológicas (LINDHE; KARRING, 1999; SOUZA et al., 2005).

Podemos observar que o álcool foi administrado de forma isolada ou em associação à outras condições nos estudos em questão, como por exemplo, à ovariectomia, à nicotina e ao tabaco.

Em relação à menopausa, Marchini et al. (2014) com o objetivo de verificarem a influência do alcoolismo crônico e/ou deficiência de estrogênio na apoptose de células ósseas da região da crista óssea alveolar, demonstraram que o álcool associado à deficiência de estrogênio não alterou significativamente a apoptose de osteoblastos, osteócitos e/ou osteoclastos na região da crista óssea alveolar. Assim, a ovariectomia não foi capaz de influenciar a taxa de apoptose das células ósseas da região crista óssea alveolar, porém uma possível influência da dieta na apoptose de osteoblastos e osteócitos não pôde ser excluída. Levando em consideração que a redução da qualidade do osso pode ocorrer devido a um aumento na reabsorção e diminuição da formação do osso, seria uma influência negativa sobre o tecido ósseo. Isso possivelmente acontece devido a uma diminuição da apoptose dos osteoclastos, como relatado por Krum e Brown (2008), um aumento da apoptose de osteoblastos, como citado por Said et al. (2008), e osteócitos (MARCHINI et al., 2014). Foi realizada a seguinte intervenção dietética no estudo em questão: dieta alcoólica (com solução a 20% de álcool), dieta isocalórica e dieta *ad libitum* (dieta livre).

Avaliando o efeito da deficiência de estrogênio e do consumo excessivo de álcool na variação estequiométrica da hidroxiapatita dentro crista óssea alveolar de ratos, foi demonstrado que apenas a associação de álcool (20%) à deficiência de

estrogênio foi capaz de diminuir significativamente a relação Ca/P no osso alveolar. A ovariectomia sozinha (sem tratamento dietético associado) não foi capaz de alterar significativamente a estequiometria da hidroxiapatita no osso alveolar (MARCHINI et al., 2012). Com base em Marchini et al. (2014) e Marchini et al. (2012), podemos observar que a deficiência de estrogênio (induzida pela ovariectomia) não prejudicou alguns parâmetros da qualidade óssea alveolar como a relação Ca/P, apenas quando é associada ao consumo de álcool.

Vasconcelos et al. (2013) ao avaliarem os efeitos do uso simultâneo de nicotina e álcool na progressão da periodontite revelaram que, analisando os dentes com ligadura, o grupo C (nicotina) e o grupo B (25% de álcool) apresentaram aumento da perda óssea alveolar na área de furca, e a combinação simultânea de álcool e nicotina (grupo D) intensificou estes efeitos, quando comparado aos dentes com ligadura em animais que receberam solução salina. Os resultados sugerem que a combinação simultânea de álcool e nicotina tem um efeito sinérgico na progressão da periodontite, evidenciado pelo aumento da destruição óssea da região de furca na doença periodontal em ratos.

Estudando os efeitos da exposição ao álcool e/ou tabaco na perda óssea alveolar espontânea, foi demonstrado que a exposição ao álcool (de forma leve a moderada) diminuiu a ocorrência de perda óssea alveolar, e a exposição ao cigarro aumentou a perda óssea alveolar (OBALLE et al., 2014). Porém, em contradição à Vasconcelos et al. (2013), a combinação da exposição ao álcool e ao cigarro não foi diferente do grupo de controle. Foi demonstrado que há uma associação positiva entre o álcool e ausência de doença periodontal espontânea. Por outro lado, há uma associação positiva entre o tabaco e presença de destruição periodontal espontânea; e não existe uma associação entre álcool juntamente ao tabaco com destruição periodontal espontânea (OBALLE et al., 2014). A explicação possível para os ratos expostos ao álcool e ao cigarro não terem apresentado maior grau de destruição periodontal é que os efeitos negativos conhecidos do fumo foram pelo menos parcialmente neutralizado pelas propriedades anti-inflamatórias da concentração utilizada de álcool. Porém, a interpretação desse resultado deve ser realizada com extremo cuidado, uma vez que não deve ser concebível traduzir que o álcool poderia diminuir o efeito deletério do tabagismo (OBALLE et al., 2014). Devemos levar em consideração que Vasconcelos et al. (2013), administraram solução de nicotina por meio de injeção peritoneal, enquanto Oballe et al. (2014)

provocaram a inalação de cigarros.

Analisando as áreas de perda óssea, Vasconcelos et al. (2013) demonstraram que não houve diferenças entre as áreas periodontais de dentes sem ligadura a partir de animais que foram ou não expostos às drogas (nicotina e álcool). O que significa que a doença foi induzida por ligadura e que os efeitos das drogas sozinhas não foram capazes de promover perda óssea na ausência de doença inflamatória. Por outro lado, Bastos et al. (2014) analisando os efeitos do consumo crônico de Cachaça sobre a perda óssea alveolar induzida por ligadura e sobre a densidade óssea alveolar; mostraram que ingestão de Cachaça pode afetar adversamente o osso alveolar tanto na presença como na ausência de formação de biofilme, aumentando a perda óssea e reduzindo a densidade óssea. Estes resultados suportam os dados clínicos que indicam o consumo de álcool como um indicador de risco para as doenças periodontais (AMARAL et al., 2009). A Cachaça pode tanto exacerbar a destruição óssea induzida por patógenos sobre o osso alveolar como pode causar perda óssea alveolar por si só, independente da presença de ligadura no dente.

O efeito do álcool também foi analisado de forma isolada, sem estar associado à alguma condição, como no caso de Dantas et al. (2012) e Surkin et al. (2014). Além de alterações ósseas, também foi observada a mudança na expressão de marcadores inflamatórios (DANTAS et al., 2012). Dantas et al. (2012), com o objetivo de avaliarem o efeito da administração de etanol (20%) a curto prazo (12 dias) sobre a saúde oral de ratos, demonstraram que estes efeitos são suficientes para aumentar o processo inflamatório, e avançar o início do processo de perda óssea; mas devem ser insuficientes para demonstrar os efeitos aditivos sobre a perda óssea induzida por periodontite, como observado pela administração crônica de etanol (SOUZA et al., 2009). Além disso, a sua administração aumentou o comprimento do ligamento periodontal em ratos submetidos à periodontite induzida por ligadura, o que sugere que o consumo de álcool promove a progressão da doença a curto prazo. Tendo em conta os resultados deste estudo e os consultados na literatura, pode se concluir que o efeito da ingestão de etanol na destruição periodontal depende da dose e do tempo de consumo. Os resultados sugerem que o consumo de etanol pode representar um indicador de risco para a doença periodontal, uma vez que aumenta a expressão de marcadores inflamatórios em ratos saudáveis (DANTAS et al., 2012).

Já Surkin et al. (2014), ao analisarem o consumo crônico de álcool (álcool 20% durante 4 meses) detectaram a indução da perda óssea alveolar e a alteração do estado de marcadores inflamatórios associados à doença periodontal. Por outro lado, os ratos que ingeriram álcool submetidos ao modelo comprovado de periodontite induzida por LPS, segundo Llavaneras et al. (1999) e Ossola et al. (2012), não apresentaram um dano adicional em comparação aos ratos que não ingeriram álcool submetidos a injeções de LPS. Portanto, resultados sugerem que o consumo crônico de álcool gera efeitos diferenciais sobre a saúde bucal dos ratos, dependendo do seu estado fisiopatológico: poderia exacerbar a condição inflamatória quando o dano periodontal está ausente, mas não teria o mesmo efeito quando o dano está instalado. Esses resultados contrastam com o estudo de Vasconcelos et al. (2013), no qual os dentes com ligadura (dano periodontal instalado) do grupo álcool (25%) apresentaram aumento da perda óssea alveolar na área de furca. Deve-se levar em consideração que o método para indução de periodontite foi diferente nos estudos em questão. Podemos observar que o consumo de etanol tanto a curto prazo quanto crônico levou à alterações na expressão de marcadores inflamatórios.

Analisando a interferência do consumo de álcool no resultado da reparação óssea verificou-se que, nos ratos que consumiram etanol de forma excessiva houve uma deficiência significativa no resultado da reparação óssea em comparação com ratos de controle. As deficiências foram na rigidez de flexão do osso lesionado, na rigidez intrínseca, na força intrínseca e na densidade de cinzas do tecido no local de reparação (CHAKKALAKAL et al., 2005).

Ao observar os efeitos da exposição crônica e intermitente à inalação de vapor de etanol sobre o tecido ósseo, foi obtida a indução de osteopenia nos ratos. Houve diminuição da densidade mineral óssea, da fração do volume ósseo e da densidade da superfície óssea no tecido ósseo dos ratos do grupo etanol em comparação com animais de controle. O número trabecular também foi menor no grupo etanol, enquanto o espaçamento trabecular foi maior (MAUREL et al., 2013).

Buscando verificar o impacto de longos períodos de consumo excessivo de álcool na osteointegração de implantes dentários em ratos, obteve-se uma influência negativa sobre a osteointegração. No entanto, não é possível determinar o quanto dessa perda foi devido ao álcool e quanto foi causada por alterações na dieta que ocorrem secundariamente ao alcoolismo (DECO et al., 2015). Podemos notar

que Chakkalakalet al. (2005), Maurel et al. (2013) e Deco et al. (2015), ao proporcionarem exposição crônica ao álcool, obtiveram resultados negativos para a estrutura óssea, ou para a osteointegração.

## 5 CONCLUSÃO

Diante dos estudos relacionados, pode-se concluir que o consumo de álcool trouxe prejuízo para o tecido ósseo. Porém, não foi possível concluir se o álcool prejudica o osso somente quando a doença periodontal já está instalada, ou se o álcool danifica o tecido ósseo por si só, independente da presença de doença periodontal.

Ficou claro também que os efeitos do consumo de álcool sobre o tecido ósseo dependem da dose ingerida e da duração de consumo da droga.

O consumo crônico e excessivo de álcool também proporcionou uma deficiência significativa no resultado da reparação óssea e uma influência negativa sobre a osteointegração de implantes dentários.

Com base nos estudos aqui relatados podemos observar que, a deficiência de estrogênio (induzida pela ovariectomia), não prejudicou alguns parâmetros da qualidade óssea alveolar como a relação Ca/P, apenas quando é associada ao consumo de álcool.

## REFERÊNCIAS

- ALONSO, J. M. S. L. **Influence of chronic consumption of ethanol 20% in induced periodontal disease of rats with estrogen deficiency.** . e se. ( utorado em iopatologia ucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista – SP, 2009. Disponível em: <[http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bsj/33004145081P0/2009/alonso\\_jmsl\\_dr\\_sjc.pdf](http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bsj/33004145081P0/2009/alonso_jmsl_dr_sjc.pdf)>. Acesso em: 06 ago. 2016.
- AMARAL, C. S.; VETTORE, M. V.; LEÃO, A. The relationship of alcohol dependence and alcohol consumption with periodontitis: a systematic review. **J. Dent.** v. 37, p. 643-651, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576673>>. Acesso em: 05 ago. 2016.
- ANDRADE, A. G.; ANTHONY, J. C.; SILVEIRA, C. M. **Álcool e suas consequências:** uma Abordagem multiconceitual. Barueri: Minha Editora. 2009.
- BARAN, D. T.; BRYANT, C.; ROBSON, D. Alcohol-induced alterations in calcium metabolism in the pregnant rat. **Am J. Clin Nutr.** v. 36, p. 41-45. 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7091035>>. Acesso em: 05 ago. 2016.
- BASTOS, M. F.; GAAG, G. L.; ROMERO, J. R.; GABRILI, J. J.; MARQUES, M. R.; DUARTE, P. M. Effects of Cachaça, a typical Brazilian alcoholic beverage, on alveolar bone loss and density: a study in peripubertal rats. **Arch Oral Biol.** v. 59, n. 1, p. 82-91, jan. 2014.
- BELLIDO, T.; PLOTKIN, L. I. Detecção de apoptose de células de osso in vitro. **Methods Mol Biol**, v. 455, p. 51-75, 2008.
- BIRKEDAL-HANSEN, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. **J. Periodontol**, v.64, p.474-484, 1993. Disponível em: <[http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.1993.64.5s.474?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/jop.1993.64.5s.474?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&)>. Acesso em: 05 ago. 2016.
- BOIVIN, G.; MEUNIER, P. J. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. **Osteoporosis International**, v. 14, p. S19-S24, 2003.
- BRANDT, J.; BUTTERS, N.; RYAN, C.; BAYOG, R. Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers. **ArchGenPsychiatry**, v. 40, p. 435-442. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6838323>>. Acesso em: 05 ago. 2016.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil. Instrução Normativa nº 13/2005, de 29 de junho de 2005. Regulamenta o Estabelecimento de

Padrões e Qualidade para a Cachaça. **Diário Oficial**, Brasília, DF, v. 1, p. 3, 2005.

\_\_\_\_\_. Decreto nº. 6871/2009 de 05 de junho de 2009. Regulamenta a Lei 8.918, de 14 de julho de 1994, que fornece directivas para a padronização, classificação, registro, inspeção e acompanhamento da produção de bebidas. **Diário Oficial**, Brasília, DF, v. 1, p. 20, 2009.

BROWN, E. C.; PERRIEN, D. S.; FLETCHER, T. W.; IRBY, D. J.; ARONSON, J.; GAO, G. G.; HOGUE, W. J.; SKINNER, R. A.; SUVA, L. J.; RONIS, M. J.; HAKKAK, R.; BADGER, T. M.; JUNIOR LUMPKIN, C. K. Skeletal toxicity associated with chronic ethanol exposure in a rat model using total enteral nutrition. **J. Pharmacol, Exp Ther**, v. 301, p. 1132-1138, 2002.

CARDOSO, L.; HERMAN, B. C; VERBORGT, O.; LAUDIER, D.; MAJESKA, R. J; SCHAFFLER, M. B. Osteócito apoptose controla a ativação da reabsorção intracortical em resposta à fadiga óssea. **J. Boné Miner Res**, v. 24, n. 4, p. 597-605, abr. 2009.

CASTELNUOVO, A.; COSTANZO, S.; BAGNARDI, V.; DONATI, M. B.; IACOVIELLO, L.; GAETANO, G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. **Arch Intern Med**, v. 166, p. 2437-2445, 2006.

CHAKKALAKAL, D.; STRATES, B.; MASHOOF, A.; GARVIN, K.; NOVAK, J.; FRITZ, E.; MOLLNER, T., MCGUIRE, M. Repair of segmental bone defects in the rat: an experimental model of human fracture healing. **Bone**. v. 25, p. 321-332, 1999.

CHAKKALAKAL, D. A.; STRATES, B.; NOVAK, J. R.; FRITZ, E. D.; MOLLNER, T. J.; GARVIN, K. L.; MCGUIRE, M. H. A tissue engineering approach to bone healing. **Res Adv Biomed Eng.**, v. 1, p. 75-79, 2000.

CHAKKALAKAL, D.; STRATES, B.; GARVIN, K.; NOVAK, J.; FRITZ, E.; MOLLNER, T.; MCGUIRE, M. Demineralized bone matrix as a biological scaffold for bone repair. **Tissue Eng**. v. 7, p. 161-177, 2001.

CHAKKALAKAL, D. A.; NOVAK, J. R.; FRITZ, E. D.; MOLLNER, T. J.; MCVICKER, D. L.; GARVIN, K. L.; MCGUIRE, M. H.; DONOHUE, T. M. Chronic ethanol consumption results in deficient bone repair in rats. **Alcohol Alcohol**, v. 37, p. 12-20, 2002.

CHAKKALAKAL, D. A. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 29, p. 2077-2090, 2005. Disponível em: <[http://www.joionline.org/doi/10.1563/AAID-JOI-D-13-00111?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed#sthash.jxfrNPlp.dpuf](http://www.joionline.org/doi/10.1563/AAID-JOI-D-13-00111?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed#sthash.jxfrNPlp.dpuf)>. Acesso em: 05 ago. 2016.

CHAKKALAKAL, D. A.; NOVAK, J. R.; FRITZ, E. D.; MOLLNER, T. J.; MCVICKER, D. L.; LYBARBER, D. L.; MCGUIRE, M. H.; DONOHUE, T. M. Inhibition of bone

repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption. **Alcohol Alcohol**, v. 36, n. 3, p. 201-214, jul. 2005.

CHAVASSIEUX, P.; SERRE, C. M.; VERGNAUD, P.; DELMAS, P. D.; MEUNIER, P. J. Avaliação in vitro de doses efeitos do etanol em células osteoblásticas humanas. **Osso Miner**, v. 22, p. 95-103, 1993.

CHEUNG, R. C.; CINZA, C.; BOYDE, A.; JONES, S. J. Efeitos do etanol em células ósseas in vitro, resultando em aumento da reabsorção. **Osso Miner**, v. 16, p. 143-147, 1995.

CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, p. S131-S139, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988698>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

CONFAVREUX, C. B. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism. **Kidney Int.** v. 79, p. S14-S19, 2011.

DANTAS, A. M.; MOHN, C. E.; BURDET, B.; ZORRILLAZUBILETE, M.; MANDALUNIS, P. M.; ELVERDIN, J. C.; FERNÁNDEZSOLARI, J. Ethanol consumption enhances periodontal inflammatory markers in rats. **Arch Oral Biol**, v. 57, n. 9, p. 1211-1217, set. 2012.

DECO, C. P.; MARCHINI, A.M.S.; BÁRBARA, M.A.M.; VASCONCELLOS, L.M.R.; ROCHA, R.F.; MARCHINI, L. Negative effects of alcohol intake and estrogen deficiency combination on osseointegration in a rat model. **Journal of Oral Implantology**, v. 37, n. 6, p. 633-639, 2011.

DECO, C. P.; MARCHINI, A. M. S.; MARCHINI, L.; ROCHA, R. F. da. Extended Periods of Alcohol Intake Negatively Affects Osseointegration in Rats. **J. Oral Implantol.** v. 41, n. 3, jun. 2015.

DINA, O. A.; KHASAR, S. G.; ALESSANDRI-HABER, N.; VERDE, P. G.; MESSING, R. O.; LEVINE, J. D. Alcohol-induced stress in painful alcoholic neuropathy. **Eur J Neurosci**, v. 27, p. 83-92, 2008.

DURIEZ, P. J.; SHAH, G, M, A clivagem da poli (ADP-ribose) polimerase: um parâmetro sensível para estudar a morte celular. **Biochem Cell Biol**, v. 75, n. 4, p. 337-349, 1997.

FADDA, F.; ROSSETTI, Z. L. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. **ProgNeurobiol**, v. 56, p. 385-431, 1998.

FARR, S. A.; SCHERRER, J.F.; BANKS W. A.; FLOOD, J. F.; MORLEY, J. E. Chronic ethanol consumption impairs learning and memory after cessation of ethanol. **Alcohol ClinExp Res**, v. 29, p. 971-982, 2005.

FLEMING, M.; MIHIC, S. J.; HARRIS, R. A. Etanol. In: Lazo, J. S.; Parker, K. L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2010. p. 527-541.

LIRANI-GALVÃO, A. P. L.; CHAVASSIEUX, P.; MUZY, N. P.; BERGAMASCHI, C. T.; SILVA, O. L.; CARVALHO, A. B. Estimulação elétrica de baixa intensidade neutraliza os efeitos da ooforectomia sobre o tecido ósseo de ratos: efeitos na microarquitetura óssea, a viabilidade de osteócitos, e expressão de óxido nítrico. **Calcif Tissue Int**, v. 84, n. 6, p. 502-509, jun. 2009.

GENCO, R. J.; BORGNAKKE, W. S. Risk factors for periodontal disease. **J. Periodontol**, v. 62, p. 59-94, 2013.

GIANNOBILE, W. V; BEIKLER T.; KINNEY, J.S.; RAMSEIER, C.A.; MORELLI T.; WONG, D.T. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. **J. Periodontol** 2000, v.50, p. 52-64, 2009.

GOMES FILHO, J. E.; WAYAMA, M. T.; DORNELLES, R. C.; ERVOLINO, E.; YAMANARI, G. H.; LODI, C. S.; SIVIERIARAÚJO, G.; DEZAN JÚNIOR, E.; CINTRA, L. T. Raloxifene modulates regulators of osteoclastogenesis and angiogenesis in an oestrogen deficiency periapical lesion model. **Int Endod J**, v. 48, n. 11, p. 1059-68, nov. 2014.

GRAVES, R.W.; AAGAARD, B. T.; HUDNUT, K. W. The ShakeOut earthquake source and ground motion simulations, *Earthq. Spectra*, v. 27, n. 2, p. 273-291, 2011.

HAJISHENGALLIS, G.; KRAUSS, J. L.; LIANG, S.; MCINTOSH, M. L.; LAMBRIS J. D. Pathogenic microbes and community service through manipulation of innate immunity. **Adv Exp Med Biol**. v. 946, p. 69-85, 2012.

HAMPSON, R. E.; DEADWYLER, S. A. Cannabinoids, hippocampal function and memory. **Life Sci**, v. 65, p. 715-723, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320599002945>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

HOIDRUP, S.; GRONBAEK, M.; GOTTSCHAU, A.; LAURITZEN, J. B.; SCHROLL, M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. **Am J. Epidemiol**, v. 149, p. 993-1001, 1999.

IMHOF, A.; WOODWARD, M.; DOERING, A.; HELBECQUE, N.; LOEWEL, H.; AMOUYEL P. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). **Eur Heart J**, v. 25, p. 2092-2100, 2004. Disponível em: <<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/25/23/2092.long>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

IRIE, K. T.; TOMOFUJI, N.; TAMAKI, T.; SANBE, D.; EKUNI, T.; AZUMA, T., MARUYAMA T, YAMAMOTO T. Efeitos do consumo de etanol em inflamação periodontal em ratos. **J. Dent Res**, v. 87, p. 456-460, 2008.

KANIS, J. A.; JOHNELL, O.; ODEN, A.; DE LAET, C.; MELLSTROM, D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. **Calcified Tissue International**, v. 75, p. 90-99, 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-004-0287-6>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

KEIVER, K.; DUGGAL, S.; SIMPSON, M. E. Alcohol administration results in a prolonged decrease in blood ionized calcium levels in the rat. **Alcohol Alcohol**. v. 37, p. 173-178, 2005. Disponível em: <[http://www.joionline.org/doi/10.1563/AID-JOI-D-13-00111?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed#sthash.jxfrNPlp.dpuf](http://www.joionline.org/doi/10.1563/AID-JOI-D-13-00111?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed#sthash.jxfrNPlp.dpuf)>. Acesso em: 05 ago. 2016.

KHOSLA, S.; OURSLER, M. J.; MONROE, D. G. Estrogen and the skeleton. **Trends Endocrinol Metab**, v. 23, n. 11, p. 576-581, nov. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3424385/>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

KOHLI, S. S.; KOHLI, V. S. Role of RANKL–RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. **J. Endocrinol Metab**, v. 15, n. 3, p. 175-181, 2011.

KOTAKE, S; UDAGAWA, N; HAKODA, M et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. **Arthritis & Rheumatology**, v. 44, p. 1003–12, 2001.

KRUM, S. A.; BROWN, M. Desvendando a ação do estrogênio na osteoporose. **Ciclo Celular**, v. 7, n. 10, p. 1348-1352, 2008.

LEAKE, I. Liver disease: Alcohol causes epigenetic changes in hepatic stellate cells. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 12, p. 704, dez. 2014.

LEOW, N. M.; MOREL-KOPP, M. C.; WOODWARD, M.; CHEN, Q.; TOFLER, G. H.; TAYLOR, B. A. The relationship between cotinine and periodontal disease. **Ann R Australas Coll Dent Surg**, v. 18, p. 51-52, 2006.

LERNER, UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. **Journal of Dental Research**, v. 85, p. 596-607, 2006.

LIEBER, C. S.; DECARLI, L. M. Liquid diet technique of ethanol administration. **Alcohol Alcohol**, v. 15, p. 44-345, 1989.

LINDHE, J.; KARRING, T. **Anatomia do periodonto**. In: LINDHE, J. Tratado de

periodontia clínica e implantologia oral. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

LLAVANERAS A.; GOLUB L.M.; RIFKIN B.R.; HEIKKILA P.; SORSA T.; TERONEN O.; SALO T.; LIU, Y.; RYAN, M.E.; RAMAMURTHY, N.S. CMT-8/clodronate combination therapy synergistically inhibits alveolar bone loss in LPS-induced periodontitis. **Acad. Sci.**, v. 878, p. 671-674, 1999.

LODI, K. B.

. 1. tese. São José dos Campos Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, N. SP – Univ Estadual Paulista, 2010. Disponível em: <[http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bsj/33004145081P0/2010/lodi\\_kb\\_dr\\_sjc.pdf](http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bsj/33004145081P0/2010/lodi_kb_dr_sjc.pdf)>. Acesso em: 05 ago. 2016.

LUCAS, E. G. Alcohol in industry; **Br Med J.**, v. 294, p. 460-461, 1987.

MACHO, L.; ZORAD, S.; RADIKOVA, Z.; PATTERSON-BUCKEDAHL, P.; KVETNANSKY, R. Ethanol consumption affects stress response and insulin binding in tissues of rats. **Endocr Regul**, v. 37, p. 195-202, 2003.

MARCHINI, A. M.; DECO, C. P.; LODI, K. B.; MARCHINI, L.; SANTO, A. M.; ROCHA, R. F. Influence of chronic alcoholism and oestrogen deficiency on the variation of stoichiometry of hydroxyapatite within alveolar bone crest of rats. **Arch Oral Biol**, v. 57, n. 10, p. 1385-1394, out. 2012.

MARCHINI, A. M.; GONÇALVES, L. L.; SALGADO, M. C.; PRADO R. F.; MARCHINI, L.; CARVALHO, Y. R.; ROCHA, R. F. Alcoholic and isocaloric diet, but not ovariectomy, influence the apoptosis of bone cells within the alveolar bone crest of rats. **Arch Oral Biol**. v. 59, n. 4, p. 424-433, abr. 2014.

MARQUES-VIDAL, P.; BOCHUD, M.; BASTARDOT, F.; VONKÄNEL, R.; FERRERO, F.; GASPOZ, J. M. Associations between alcohol consumption and selected cytokines in a Swiss population-based sample (CoLaus study). **Atherosclerosis**, v. 222, p. 245-250, 2012.

MAUREL, D. B.; JAFFRE, C.; ROCHEFORT, G. Y.; AVELINE, P. C.; BOISSEAU, N.; UZBEKOV, R. Competência óssea baixa está associada a apoptose osteócito em osteopenia induzida pelo álcool. **Bone**, v. 49, n. 3, p. 543-552, set. 2011.

MAUREL, D. B.; BOISSEAU, N.; BENHAMOU, C. L.; JAFFRE, C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. **Osteoporos Int**. v. 23, n. 1, p. 1-16, jan. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00198-011-1787-7>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

MAUREL, D. B.; JAFFRÉ C.; O'BRIEN E. S.; TOURNIER C. C.; HOUCHI H.; BENHAMOU C. L.; NAASSILA M. Chronic and intermittent exposure to alcohol vapors: a new model of alcohol-induced osteopenia in the rat. **Alcohol Clin Exp**

**Res.** v. 37, p. 216-220, jan. 2013.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. A. J. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. **Curr Opin Immunol**, v.9, p. 4-9, 1997.

MEUNIER, P. J.; BOIVIN, G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. **Bone**, v. 21, n. 5, p. 373-377, 1997. Disponível em: <[http://www.thebonejournal.com/article/S8756282\(97\)00170-1/abstract](http://www.thebonejournal.com/article/S8756282(97)00170-1/abstract)>. Acesso em: 05 ago. 2016.

MOE, S. M. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. **Prim Care**. v. 35, p. n. 2, 215-237, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486454/>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

MORII, H.; GENANT, H. K. Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the Consensus Development Conference at the Second International conference on osteoporosis. **Journal of Bone and Mineral metabolism**, v. 16, p. 206-214, 1997.

MUNRO, C. A.; SAXTON, J.; BUTTERS, M. A. The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: a cross-sectional study. **Alcohol ClinExp Res**, v. 24, p. 1510-1516, 2000.

NOCITI, F. H.; NOGUEIRAFILHO, G. R.; PRIMO, M. T.; MACHADO, M. A.; TRAMONTINA, V. A.; BARROS, S. P. The influence of nicotine on the bone loss rate in ligature-induced periodontitis. A histometric study in rats. **J. Periodontol**. v. 71, p. 1460-1464, 2000.

OBALLE, H. J.; GAIO, E. J.; SPULDARO, T.; CAVAGNI, J.; GOMEZ, R.; RÖSING, C. K. Effects of alcohol and/or tobacco exposure on spontaneous alveolar bone loss in rat. **Braz Dent J**. v. 25, n. 3, p. 197-202, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010364402014000300197&lng=en&nrm=iso&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010364402014000300197&lng=en&nrm=iso&lng=en)>. Acesso em: 05 ago. 2016.

OSSOLA, C.; SURKIN, P.; PUGNALONI, A. MOHN, C.; ELVERDIN, J.; FERNANDEZ-SOLARI, J. Long-term treatment with methanandamide attenuates LPS-induced periodontitis in rats. **I fl**, v. 61, p. 941-948, 2012.

PALOMO, L.; LIU J.; BISSADA, N. F. Doenças ósseas esqueléticos impactar o periodonto: uma revisão da terapêutica com bifosfonatos. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 8, p. 309-15, 2007.

PALSSON-MCDERMOTT, E. M.; O'NEILL, L. A. J. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. **Immunology**, v. 113, n. 2, p. 153-162, 2004.

PAUTASSI, R. M.; MYERS, M.; SPEAR, L. P.; MOLINA, J. C.; SPEAR, N. E. Ethanol

induces second-order aversive conditioning in adolescent and adult rats. **Alcohol Alcohol**, v. 45, p. 45-55, 2011.

PROBYN, M. E.; PARSONSON, K. R.; GARDEBJER, E. M.; WARD, L. C.; WLODEK, M. E.; ANDERSON, S. T. Impact of low dose prenatal ethanol exposure on glucose homeostasis in Sprague-Dawley rats aged up to eight months. **PLoS One**, v. 8, 2013.

RAI, D. V.; KUMAR, G.; TEWARI, P.; SAXENA, D. C. Acute and chronic dose of alcohol affect the load carrying capacity of long bone in rats. **J. Biomech**, v. 41, n. 1, p. 20-24, 2008.

RAISZ, L. G. Patogênese da osteoporose: conceitos, conflitos e perspectivas. **J. Clin Invest**, v. 115, n. 12, p. 3318-3325, 2005.

RIEGE, W. H. Specificity of memory deficits in alcoholism. **Recent DevAlcohol**, v. 5, p. 8-109, 1987.

ROVIN, S.; COSTICH, E. R.; GORDON, H. A. A influência de bactérias e irritação na iniciação da doença periodontal em ratos sem germes e convencionais. **J. periodonto Res**, v. 1, p. 193-204, 1966.

SAID, F.; GHOUL-MAZGAR, S.; RUHIN, B.; ABDELLAOUI, M.; CHLAGHMIA, F.; SAFTA, S. Alterações ósseas mandibulares de ratas ovariectomizadas sob a insuficiência de vitamina D. **Histol Histopathol**, v. 23, n. 4, p. 479-485, 2008.

SAKURAMA, K. Effects of long-term ethanol administration on the kidneys, bones and muscles of mice. **Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi**, v. 33, p. 703-717, 1998.

SAMPSON, H. W. Effect of alcohol consumption on adult and aged bone: a histomorphometric study of the rat animal model. **Alcohol Clin ExpRes**, v. 23, p. 1416-1417, 1999.

SAMPSON, H.W. Alcohol, osteoporosis and bone regulating hormones Alcoholism: **Clinical and Experimental Research**, v. 21, n. 3, p. 400-403, 1997.

SANTORI, C.; CECCANTI, M.; DIACINTI, D.; ATTILIA, M. L.; TOPPO, L.; RASMO, E.; ROMAGNOLI, E.; MASCIA, M. L.; CIPRIANI, C.; PRASTARO, A.; CARNEVALE, V.; MINISOLA, S. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. **J. Endocrinol Invest**, v. 31, p. 321-326, 2008.

SCHNITZLER, C. M.; MESQUITA, J. M.; SHIRES, R. Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol-induced chronic pancreatitis: a histomorphometric study. **J. Bone Miner Metab**, v. 28, p. 456-467, 2010.

SCHUCKIT, M. A. Distúrbios uso de álcool. **Lancet**, v. 373, p. 492-501, 2009.

SHIBER, J. R.; MATTU, A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. **J. Emerg Med**, v. 23, p. 395-400, 2002. Disponível em: <[http://www.joionline.org/doi/10.1563/AAID-JOI-D-13-00111?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed#sthash.jxfrNPlp.dpuf](http://www.joionline.org/doi/10.1563/AAID-JOI-D-13-00111?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed#sthash.jxfrNPlp.dpuf)>. Acesso em: 05 ago. 2016.

SILVA, S.; MADEIRA, M. Effects of chronic alcohol consumption and with drawal on the response of the male and female hypothalamic-pituitary-adrenal axis to acute immune stress. **Brain Res**, v.1444, p. 27-37, 2012.

SILVA, S.; SANTOS-MARQUES, M.; MADEIRA, M. SILVA. Sexually dimorphic response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to chronic alcohol consumption and with drawal. **Brain Res**, n. 1303, p. 61-73, 2009.

SOBTI, R.C.; GATHWAN, K.H.; MITTAL, P.K.; SHARMA, V.L.; RAI, D.V. Histological, ultrastructural and infrared spectroscopic studies on bone of mice intoxicated with nickel salts. **Journal of Cytology and Genetics**, v. 7, p. 109-119, 2006.

SOLDANI, C.; SCOVASSI, A. I. Poly (ADP-ribose) polimerase-1 de clivagem durante a apoptose: uma actualização. **A apoptose**, v. 7, n. 4, p. 321-328, 2002.

SOUZA, D. M.; RICARDO, L. H.; KANTOSKI, K. Z.; ROCHA, R. F. Influence of alcohol consumption on alveolar bone level associated with ligature-induced periodontitis in rats. **Braz Oral Res**, v. 23, p. 326-332, 2009.

SOUZA, D. M.; ROSA, L. P.; RICARDO, L. H.; MORAES, L. C.; ROCHA, R. F. Avaliação óssea alveolar de rattus norvegicus por meio dos métodos radiográficos e morfométrico. **Cienc Odontol Bras**, v. 8, n. 4, p. 77-84, out./dez. 2005.

SURKIN, P. N.; OSSOLA, C. Á.; MOHN, C. E.; ELVERDIN, J. C.; FERNÁNDEZSOLARI, J. Chronic Alcohol Consumption Alters Periodontal Health in Rats. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 38, n. 7, p. 2001-2007, 2014.

TAKAYANAGI, H.; IIZUKA, H.; JUJI, T et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 43, p. 259-269, 2000.

TEITELBAUM, SL. Bone resorption by osteoclasts. **Science**, v.289, p.1504-1508, 2000.

TEMPLETON, K. A osteoporose secundária. **J. Am Acad ortopédico Surg**, v. 13, n. 7, p. 475-486, 2005.

TIPTON, D. A.; DABBOUS, M. K. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblast in vitro. **J. Periodontol.** v. 66, p. 1056-64, 1995.

TORRICELLI, P.; FINI, M.; GIAVARESI, G. Chronic alcohol abuse and endosseous implants: linkage of in vitro osteoblast dysfunction to titanium osseointegration rate. **Toxicol**, v. 243, p. 138-144, 2008.

TREVISIOL, C. H.; TURNER, R. T.; PFAFF, J. E.; HUNTER, J. C.; MENAGH, P. J.; HARDIN, K.; HO, E.; IWANIEC, U. T. Impaired osteoinduction in a rat model for chronic alcohol abuse. **Bone**, v. 41, p. 175-180, 2007.

TURNER, R. T. Skeletal response to alcohol. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 24, p. 1693-1701, 2000.

TZAPHLIDOU, M.; SPELLER, R.; ROYLE, G.; GRIFFITHS, J. Preliminary estimates of the calcium/phosphorus ratio at different cortical bone sites using synchrotron micro CT. **Physics in Medicine and Biology**, v. 51, n. 7, p. 1849-1855, 2006.

ULEVITCH, R. J.; TOBIAS, P.S. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. **Annu.Rev.Immunol**, v. 13, p. 437-457, 1995. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.iy.13.040195.002253>>. Acesso em: 05 ago. 2016.

VASCONCELOS, D. F. P.; SILVA, M. A. D.; MARQUES, M. R.; GIBILINI, C.; VASCONCELOS, A. C. C. G.; BARROS, S. P. Effects of simultaneous nicotine and alcohol use in periodontitis progression in rats: A histomorphometric study. **J. Clin Exp Dent**, v. 5, n. 2, p. e95-99, Apr. 2013.

VIRÁG, L.; ROBASZKIEWICZ, A.; VARGAS, J. M.; OLIVER, F. J. Poly (ADP-ribose) na sinalização da morte celular. **Aspectos Mol Med**, v. 34, n. 6, p. 1153-1167, dez. 2013.

WAN, C.; YUAN, L.; YANG, J. A deficiência de MMP9 aumentou o tamanho da lesão periapical induzida experimentalmente. **Jornal de Endodontia**, v. 40, p.658-6, 2014.

XIONG, H.; PENG, B.; WEI, L.; ZHANG, X.; WANG, L. Efeito de um estado e alendronato terapia com estrógeno-deficiente sobre a perda óssea resultante de lesões periapicais experimentais em ratos. **Jornal de Endodontia**, v. 33, p. 1304-1308, 2007.

YASUDA, H.; SHIMA, N.; NAKAGAWA, N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/ RANKL. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, p. 3597-3602, 1998.

ZAICHICK, V.; TZAPHLIDOU, M. As concentrações de cálcio e de fósforo e a relação cálcio / fósforo no osso trabecular do colo do fêmur de seres humanos saudáveis, conforme determinado por análise de ativação de nêutrons. **Radiação Aplicada e Isótopos**, v. 58, n. 6, p. 623-627, 2003.

ZUPAN, J.; KOMADINA, R.; MARC, J. A relação entre osteoclastogênica e citocinas pró-inflamatórias anti-osteoclastogênicos difere em osteoporose e osteoartrite tecidos ósseos humanos. **Jornal de Ciências Biomédicas**, v.29, p. 28-37, 2012.