

SÂMILA GONÇALVES BARRA

**PARÂMETROS IMAGINOLÓGICOS EM PACIENTES COM
ALTERAÇÃO DE MASSA ÓSSEA**

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2021**

Sâmila Gonçalves Barra

**PARÂMETROS IMAGINOLÓGICOS EM PACIENTES COM
ALTERAÇÃO DE MASSA ÓSSEA**

Tese apresentada ao colegiado de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Odontologia – área de concentração em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alves Mesquita

Belo Horizonte

2021

Ficha Catalográfica

B268p Barra, Sâmila Gonçalves.
2021 Parâmetros imaginológicos em pacientes com alteração de massa
óssea / Sâmila Gonçalves Barra. -- 2021.
T 127 f. : il.

Orientador: Ricardo Alves Mesquita.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Odontologia.

1. Osteoporose. 2. Osso cortical. 3. Osso esponjoso. 4. Radiografia
panorâmica. 5. Tomografia computadorizada de feixe cônico. I.
Mesquita, Ricardo Alves. II. Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Parâmetros imaginológicos em pacientes com alteração de massa óssea

SÂMILA GONÇALVES BARRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Doutor, área de concentração Estomatologia.

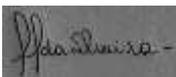
Aprovada em 26 de julho de 2021, pela banca constituída pelos membros:Prof(a).



Ricardo Alves de Mesquita – Orientador
Faculdade de Odontologia da UFMG



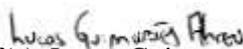
Prof(a). Claudia Borges Brasileiro
Faculdade de Odontologia da UFMG



Prof(a). Marcia Maria Fonseca da Silveira
Faculdade de Odontologia da UPe



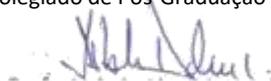
Prof(a). João de Jesus Viana Pinheiro
Faculdade de Odontologia da UFPA



Prof(a). Lucas Guimaraes Abreu
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 26 de julho de 2021.

Defesa Homologada pelo Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia em 26 / 07 /2021.



Profa. Isabela Almeida Pordeus

Coordenadora

Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG

Dedico esse trabalho aos meus avós,
Marlene e José Albino. Meus maiores
exemplos e amores, desta e de outras
vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela proteção, sabedoria e abençoar toda essa trajetória.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional. Sempre ao meu lado nos melhores e piores momentos e me ajudam a passar por todas as tempestades com muito amor.

Meus tios e tias, Rita, Jânua, Túlio, Érbio, Elisângela e Ernani, que são extensões dos meus pais desde que nasci. Torcem por mim e me ajudam em todos os momentos.

A minha vó Edith, que mesmo distante sempre me oferece muito amor e carinho.

A minha vó Marlene, por ser minha “mãezona”, agradeço você e meu avô pela minha criação e por ser a pessoa que sou. Vocês sempre serão meus maiores amores e agradecerei durante a minha vida toda tudo que vocês fizeram por mim.

Meu avô, meu herói, meu pai, meu melhor amigo, meu exemplo e meu maior amor. Você era quem mais vibrava esse sonho comigo. Meu amor por você é inenarrável e vai além dessa vida. Tenho certeza que você está ao meu lado nesse momento. Você tem manifestado isso nos mínimos detalhes. Pode ter certeza que essa conquista é mais sua do que minha.

Aos meus primos, em especial minha pequena prima e afilhada Cecília, que chegou e trouxe tanta alegria para nossa família. Espero que sua madrinha te inspire a correr atrás de seus sonhos com toda garra que só uma mulher tem.

Aos amigos de escola, de graduação, de especialização, do mestrado e aos amigos de vida. Principalmente aos meus grandes amigos, William Douglas, Filipe Esdras, Filipe Bastos, Elaine Gaiga, Karolina D'Ottavio, Adriano Nascimento, Luiza Cabral, Frederico Sander e Bárbara Niquini. Obrigada por me ensinarem o significado da palavra amizade quando mais precisei e estarem sempre ao meu lado, nos risos e nos choros, apoiando e comemorando cada conquista.

Aos meus amigos do Rio de Janeiro, minha cidade maravilhosa, que mesmo distante, estiveram sempre na torcida e agora nesses últimos seis meses se tornaram minha família. Me acolheram e trouxeram leveza e amor nessa nova etapa da minha vida, que tanto sonhei! Especialmente a Dulce pela ajuda durante a minha especialização e pelo amor materno que me deu desde que nos conhecemos, sou

extremamente grata a você. As minhas amigas Isabella Ribeiro e Fernanda Abi-Ramia e ao meu companheiro de aventuras Eduardo Farias.

A todos os meus colegas que passaram pela “salinha”, a Leni, Lauren, Mariana, Alcides, Humberto e especialmente a Camila Kato. Obrigada pela colaboração e por compartilharem conhecimentos, momentos e experiências.

Aos amigos que conquistei durante essa fase do doutorado, em especial a Suellen Mendes, Aline Cruz, Ivana Meyer, Matheus Perazzo, Paula Garcia, Patrícia Oliveira e Diandra Arantes por compartilharam intensamente essa jornada comigo. Tornaram-se amigos especiais que espero levar para a vida inteira.

Ao meu amigo Francisco Ivison Limeira, que também conquistei durante o doutorado e me ajudou a conquistar o maior presente da minha vida, torna-se professora! Não menos importante, agradeço do fundo do coração a todos os meus alunos da ALFA UNIPAC – Teófilo Otoni, por tanto carinho, respeito e amor. Vocês mudaram minha vida e me mostram todos os dias que estou no caminho certo! Amo muito vocês.

A Alessandra Souza, pela ajuda e colaboração na coleta deste trabalho.

Ao Dr. Bruno Muzzi e ao Dr. Enaldo e todos os profissionais do Hospital Mater Dei que auxiliaram na coleta e colaboração neste trabalho.

Ao Prof. Lucas Abreu, pelos ensinamentos, ajudas, parcerias e boas conversas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Alves Mesquita, por aceitar minha orientação, confiar no meu trabalho e por todos os conhecimentos transmitidos durante todos esses anos.

Aos professores da Disciplina de Patologia, Estomatologia e Radiologia Odontológicas, em especial a Prof. Maria Cássia Aguiar, pela amizade e todo conhecimento compartilhado na clínica e a Prof. Tarcília Silva, pela ajuda e colaboração e por tornar a realização deste trabalho possível.

As professoras da Radiologia, Cláudia Brasileiro, Tânia Amaral e Roselaine Coelho, por todas as oportunidades, confiança, ensinamentos, amizade e colaboração. Meus agradecimentos se estendem em especial a toda equipe de funcionários da Radiologia, por toda a ajuda e carinho.

Aos alunos de iniciação científica que trabalhei, em especial a Isadora Gomes e o Lucas Tadeu. Vocês me ensinaram muito nesse período. Foi imensamente gratificante compartilhar o aprendizado com vocês e aos alunos de graduação da UFMG, que tive a honra de conviver! Obrigada por todo carinho.

Aos funcionários do Programa de Pós Graduação em Odontologia da UFMG.
A CAPES e o CNPq pelo apoio financeiro.

E por último, minha gratidão a todos que fizeram parte desses anos de muito aprendizado e de alguma forma, tornaram esse trabalho possível.

“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais é só fazer outras maiores perguntas.”

(Guimarães Rosa, Grande Sertão: Veredas)

RESUMO

Os inibidores de aromatase (IAs) são medicamentos mais comumente utilizados para tratamento para pacientes com câncer de mama. Os IAs atuam inibindo a enzima aromatase, que é responsável pela conversão de hormônios esteroidais. Vários estudos mostram a importância do estrogênio para a formação óssea. Acredita-se que a privação do estrogênio possa ter um efeito deletério no osso causando o aumento da reabsorção óssea, diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e com isso o aumento do risco de osteoporose e fraturas. A osteoporose é uma doença sistêmica multifatorial caracterizada pela redução da massa óssea e desorganização estrutural do tecido ósseo. O diagnóstico da osteoporose é baseado em critérios densitométricos da Organização Mundial de Saúde (OMS) com referência na classificação do *T-score*, realizada pela técnica de absorciometria de energia dupla de raios X (DXA), cujo valor avalia a DMO. Por se tratar de uma doença sistêmica, a osteoporose também afeta os ossos maxilares. Desta forma, o trabalho tem como objetivo avaliar parâmetros imaginológicos em pacientes mulheres que fazem tratamento com; IAs e encaminhadas para investigação de perda de massa óssea em um hospital de referência no tratamento dessas pacientes. Foram avaliadas 40 mulheres sob terapia com IAs. Foram avaliados índices radiomorfométricos (IR) de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) e análise fractal (AF) para algumas regiões de interesse (RI), espessura da cortical mandibular (ECM) e índice cortical mandibular (ICM) em radiografias panorâmicas digitais (RPD). Todas as pacientes foram submetidas ao exame DXA para avaliar a condição de DMO e divididas nos grupos: normal e baixa DMO. Para cada IR e para as RI da dimensão fractal, foram estabelecidas a curva característica de operação do receptor (ROC), a área sob a curva (AUC), a sensibilidade e a especificidade com seus respectivos intervalos de confiança. Os valores de AUC para os índices de RPD variaram de 52,6%-75,8%. O índice com a maior AUC foi a ECM, apresentando sensibilidade de 38,1%-100,0% e especificidade de 36,8%-84,2%. Para a AF, a RI do trabeculado total teve a maior sensibilidade, enquanto a RI anterior ao forame mental teve a maior especificidade. Na análise da TCFC, os valores de AUC variaram de 51,8%-62,0%. Os índices com a AUC mais elevada foram o índice molar (M), com sensibilidade 18,1%-61,6% e especificidade de 66,9%-98,7% e o índice anterior (A) com sensibilidade de 25,7%-70,2% e especificidade de 48,8%-90,9%. O índice da sínfise (S) apresentou a maior sensibilidade e o índice posterior (P) apresentou a maior especificidade. Os índices de tomografia computadorizada inferior (ITC I) apresentou sensibilidade e especificidade razoáveis. Assim a ECM, a AF das RI do ângulo da mandíbula e do trabeculado total da RPD, bem como os índices ITC (I), M, P e A na TCFC mostraram-se úteis para identificar mulheres na pós-menopausa que usavam AI com baixa DMO.

Palavras-chaves: Osteoporose. Osso cortical. Osso trabecular. Radiografia panorâmica. Tomografia computadorizada de feixe cônico

ABSTRACT

Imaginological parameters in patients with bone mass alteration

Aromatase inhibitors (AIs) are the most commonly used drugs to treat breast cancer patients. AIs work by inhibiting the aromatase enzyme, which is responsible for converting steroid hormones. Several studies show the importance of estrogen for bone formation. It is believed that estrogen deprivation can have a deleterious effect on bone, causing increased bone resorption, decreased bone mineral density (BMD) and thus an increased risk of osteoporosis and fractures. Osteoporosis is a multifactorial systemic disease characterized by reduced bone mass and structural disorganization of bone tissue. The diagnosis of osteoporosis is based on densitometric criteria of the World Health Organization (WHO) with reference to the T-score classification, performed by the dual energy X-ray absorptiometry (DXA) technique, whose value assesses the BMD. As it is a systemic disease, osteoporosis also affects the maxillary bones. Thus, the study aims to evaluate imaging parameters in female patients undergoing treatment with AIs and referred for investigation of bone mass loss in a reference hospital in the treatment of these patients. Forty women undergoing therapy with AIs were evaluated. Radiomorphometric indices (RI) of cone beam computed tomography (CBCT) and fractal dimension (FD) were evaluated for some regions of interest (ROI), mandibular cortical width (MCW) and mandibular cortical index (MCI) in digital panoramic radiographs (DPR). All patients underwent the DXA exam to assess the status of BMD and divided into groups: normal and low BMD. The AUC values for the DPR indices ranged from 52.6%-75.8%. The index with the highest AUC was the mandibular cortical width ([MCW]; sensitivity: 38.1%-100.0%; specificity: 36.8%-84.2%). For FD, the total trabecular index had the greatest sensitivity, while the index anterior to the mental foramen (MF) had the highest specificity. In CBCT analysis, the values of AUC ranged from 51.8%-62.0%. The indices with the highest AUC were the molar index (M, sensitivity: 18.1%-61.6% and specificity: 66.9%-98.7%) and anterior (A, sensitivity: 25.7%-70.2% and specificity 48.8%-90.9%). The symphysis (S) index had the highest sensitivity, and the posterior (P) index presented the highest specificity. Sensitivity and specificity reasonable were obtained to computed tomography index (Inferior) [CTI (I)]. The MCW, FD of ROI of the mandible angle and total mandibular in the DPR, as well as the CTI (I), M, P, and A indices in the CBCT are useful to identify postmenopausal women who were using AI with low BMD.

Keywords: Cone-beam computed tomography. Cortical bone. Osteoporosis. Panoramic radiography. Trabecular bone.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Doenças e condições sistêmicas associadas à osteoporose Secundária.....	21
Quadro 2 - Medicamentos associados à osteoporose secundárias.....	22
Figura 1 - Índice cortical mandibular (ICM).....	31
Figura 2 - Espessura da cortical mandibular (ECM).....	34
Figura 3 - Índices radiomorfométricos em TCFC.....	39
Figura 4 - Novos índices radiomorfométricos em TCFC	43
Figura 5 - Regiões de interesse (RI) utilizadas na análise fractal.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AH – Análise de Histograma
- AI - Aromatase Inhibitors*
- AF- Análise Fractal
- ATAC - Anastrozole and Tamoxifen Alone and in Combination*
- AUC – Área sob a curva
- BQI - Bone Quality Index*
- BRAZOS – Brazilian Osteoporosis Study*
- CBCT - Cone Beam Computed Tomography*
- COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
- CTI(I) - Computed Tomography Mandibular Index (Inferior)*
- CTI(S) - Computed Tomography Mandibular Index (Superior)*
- CTMI - Computed Tomography Mental Index (Inferior Cortical Width)*
- DMO – Densidade Mineral Óssea
- DP – Desvio Padrão
- DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- DPR - Digital Panoramic Radiograph*
- DXA – (DXA, do Inglês, Dual Energy X-Rayabsorptiometry)*
- ECM – Espessura da Cortical Mandibular
- ED – Estado Dentário
- FD- Fractal Dimension*
- FO – Faculdade de Odontologia
- IA – Inibidores de Aromatase
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- ICM – Índice Cortical Mandibular
- ICTC – Índice Cortical da Tomografia Computadorizada
- IE - Índice de Eichner
- IMC – Índice de Massa Corporal
- IMP - Índice Mandibular Panorâmico
- IMTC - Índice Mental da Tomografia Computadorizada
- IP – Intensidade de Pixel
- IR- Índices Radiomorfométricos
- ITC – Índice de Tomografia Computadorizada

MCI - Mandibular Cortex Index
MCW - Width of the Mandibular Cortex
m-RD – Mandibular Radiographic Density
NHANES - Exame Nacional de Saúde e Nutrição
OMS – Organização Mundial de Saúde
OPG – Osteoprotegerina
OST – Osteoporosis Self-Assessment Tool
PTH - Paratormônio
RANK – Receptor Ativador do Fator Nuclear Kapa B
RANKL – Ligante Do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kapa B
RI – Região de Interesse
ROI – Region of Interest
ROC – Curva Característica de Operação do Receptor
RP – Radiografia Panorâmica
RPD – Radiografia Panorâmica Digital
SD - Standard Deviation
SPSS - Statistical Packge for Social Scienses
SUS – Sistema Único de Saúde
TC – Tomografia Computadorizada
TCFC – Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico
TCLE – Termo De Consentimento Livre Esclarecido
Tgf β - Fator de Crescimento Transformador Beta
TM – Torus Mandibular
TNF-A – Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais
US – Ultrassonografia
VitD - 1,25-dihydroxyvitamina D
WHO – World Organization Health

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

© Copyright

® Marca Registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 Densidade mineral óssea (DMO)	20
2.2 Epidemiologia	23
2.3 Critérios de diagnóstico	25
2.4 <i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)</i>	26
2.5 Tratamento	26
2.6 Inibidores de Aromatase (IAs)	27
2.7 Alterações ósseas dos maxilares	29
2.8 Mensuração por meio da radiografia panorâmica – índices radiomorfométricos	30
2.8.1 Índice cortical mandibular (ICM)	30
2.8.2 Espessura cortical mandibular (ECM)	33
2.9 Mensuração por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) – índices radiomorfométricos	38
2.9.1 Mensuração por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) – novos índices radiomorfométricos	41
2.10 Análise fractal (AF)	43
3 OBJETIVOS	48
3.1 Geral	48
3.2 Específicos	48
4 METODOLOGIA	49
4.1 Desenho de estudo	49
4.2 Avaliação da densidade mineral óssea (DMO)	49
4.2.1 Avaliação e exames odontológicos	50
4.3 Tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC)	50
4.3.1 Índices radiomorfométricos na TCFC	51
4.3.2 Novos índices radiomorfométricos na TCFC	52
4.4 Radiografia panorâmica digital (RPD)	53
4.4.1 Espessura da cortical mandibular (ECM)	53
4.4.2 Índice cortical mandibular (ICM)	54
4.4.3 Análise fractal (AF)	55
4.5 Análise estatística	57

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
5.1 Artigo	58
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	106
APÊNDICE B - Informações clínicas do paciente	111
ANEXO A	113
ANEXO B	119
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O CURSO DE DOUTORADO ..	123

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos mais comuns em mulheres. (BUZDAR *et al.*, 2002; GHAZI & ROUX, 2009), sendo uma das principais causas de morbimortalidade em mulheres na pré e pós-menopausa em muitos países do mundo (MUHAMMAD *et al.*, 2016). Aproximadamente um terço de todos os carcinomas da mama são dependentes do estrogênio (BUZDAR *et al.*, 2002). A privação deste estímulo é um método de tratamento estabelecido para a doença (BAUM *et al.*, 2002; CONFAVREUX *et al.*, 2007). Na fase pós-menopausa, os ovários tornam-se não funcionais e os níveis de estrógenos circulantes diminuem. A síntese de estrógeno depende da aromatização de andrógenos (Androstenediona e Testosterona) em estrogênios (Estrona e Estradiol) sintetizados nas adrenais, pele, músculo, tecido adiposo, fígado e no próprio tumor mamário.

Os inibidores da aromatase (IAs) são medicamentos que atuam na enzima aromatase, que é responsável pela conversão de hormônios esteroidais, diminuindo assim os níveis de estrogênio circulante (GHAZI & ROUX, 2009). Os IAs são categorizados em mecanismo de ação e geração. O agente esteroidais ou tipo I (exemestano) é o inativador irreversível da enzima aromatase, ou seja, seu uso causa a inativação permanente da aromatase. Os agentes não esteroidais ou tipo II (por exemplo, anastrozol e letrozol) são inibidores reversíveis, tendo o efeito dependente da presença contínua da droga. Os IAs de terceira geração são drogas com eficácia mais superior, resultando em aproximadamente 96 a 99% de inibição enzimática (GHAZI & ROUX, 2009). Entretanto, mesmo após a menopausa, os níveis residuais de estradiol são importantes para manter a força óssea. A supressão do estrógeno tem efeito deletério no osso causando o aumento da reabsorção óssea, diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e com isso o aumento do risco de osteoporose e fraturas em mulheres pós menopausa (GHAZI & ROUX, 2009).

A osteoporose é uma doença esquelética caracterizada por baixa massa óssea, deterioração do tecido ósseo e comprometimento da força óssea, predispondo um risco aumentado de fratura. É uma das doenças mais comuns e que, associada ao período pós-menopausa representa o transtorno metabólico ósseo. Sabe-se que como se trata de uma doença sistêmica, também atinge o tecido ósseo do complexo maxilo-mandibular (MAKKER *et al.*, 2012). A absorciometria de energia dupla de raios

X (*DXA*, do inglês, *dual energy X-ray absorptiometry*) é considerado um exame padrão-ouro para a investigação da DMO. É um método simples, não invasivo, mas de alto custo o que inviabiliza o uso deste, como sendo um exame de rotina. Vários estudos investigaram a correlação de índices radiomorfométricos e métodos matemáticos utilizados em exames de imagem odontológico com os valores de DMO obtidos com o *DXA*. Esses índices demonstraram uma ferramenta preditiva para identificar pacientes com baixa DMO, sendo exames mais rotineiros e com um custo mais baixo comparado ao *DXA* (ALMAN *et al.*, 2012; BARRA *et al.*, 2020; BOLLEN *et al.*, 2001; KLEMETTI *et al.*, 1994; LEDGERTON *et al.*, 1997; KOH&KIM, 2011).

A hipótese é que pacientes que utilizam IAs apresentam uma baixa DMO. O objetivo do estudo é investigar se os índices espessura da cortical óssea (ECM), índice cortical mandibular (ICM) e análise fractal (AF) em radiografias panorâmicas digitais (RPDs) e os índices radiomorfométricos em TCFC para investigar se são capazes de estimar a DMO de mulheres que utilizam IAs.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Densidade mineral óssea (DMO)

O osso é um tecido dinâmico, em constante remodelação. Durante a infância e adolescência a formação de osso predomina sobre a reabsorção. Em adultos, há um equilíbrio entre a formação óssea e reabsorção, enquanto que a reabsorção óssea predomina em mulheres após a menopausa e em homens com o aumento da idade (JONASSON & RYTHÉN, 2016). O desequilíbrio no processo de remodelação óssea pode levar a condições como a osteoporose, que se caracteriza como uma doença sistêmica, com redução da massa óssea e desorganização estrutural do tecido ósseo, predispondo os indivíduos à fragilidade esquelética e aumentando a susceptibilidade às fraturas (MAHL *et al.*, 2008; PINTO NETO *et al.*, 2002; RADOMINSKI *et al.*, 2004; TAVARES *et al.*, 2016).

A patogênese da osteoporose está associada ao aumento significativo da atividade dos osteoclastos, em detrimento da atividade dos osteoblastos (LACATIVA & FARIAS, 2010). Os osteoclastos são células multinucleadas derivadas de células progenitoras hematopoiéticas da linhagem monócitos-macrófagos. Durante a maturação, o osteoclasto expressa o receptor ativador do fator nuclear kapa B (RANK) em sua superfície. Para a diferenciação e ativação do osteoclasto é necessário que ocorra a ligação do ligante do receptor ativador do fator nuclear kapa B (RANKL) ao receptor RANK. A osteoprotegerina (OPG) atua como inibidor endógeno do RANKL, interferindo na ligação RANK/RANKL, inibindo assim a osteoclastogênese (AMADEI *et al.*, 2006; LACATIVA & FARIAS, 2010). Esse processo é regulado por diversos fatores, como fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e hormônios (AMADEI *et al.*, 2006), dentre estes o paratormônio (PTH), 1,25-dihydroxyvitamina D (VitD), estrógeno e a calcitonina (KEARNS *et al.*, 2008).

As citocinas pró-inflamatórias participam no processo de maturação e ativação dos osteoclastos, dentre estas o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1 β), IL-6, IL-11, IL-15 e IL-17 têm sido relacionadas com o aumento da atividade osteoclástica no curso da osteoporose (AMADEI *et al.*, 2006; LACATIVA & FARIAS, 2010). Especificamente a IL-1, IL-6, IL-11, IL-15 e IL-17 podem estimular a expressão do ligante do RANKL (GILLESPIE, 2007). A IL-6 e IL-11 são influenciadas por

hormônios tais como estrogênio, hormônio da paratireoide (PTH), VitD e a tiroxina (LACATIVA & FARIAS, 2010).

A deficiência de estrogênio está associada ao aumento da expressão RANKL e a inibição da OPG (KEARNS *et al.*, 2008). Existem poucos estudos que investigam a razão RANKL/OPG no curso da osteoporose (GANNAGÉ-YARED *et al.*, 2006; KEARNS *et al.*, 2008; KHOSLA *et al.*, 2002; KUDLACEK *et al.*, 2003; SZULC *et al.*, 2001; TROFIMOV *et al.*, 2004). Esses estudos encontraram resultados conflitantes da relação dos níveis de OPG com a DMO, onde alguns estudos relatam correlação inversa (KHOSLA *et al.*, 2002; OH *et al.*, 2005), enquanto outros demonstraram uma correlação positiva (INDRIDASON *et al.*, 2005) ou nenhuma correlação (SZULC *et al.*, 2001).

A osteoporose pode ser classificada, com base em sua etiologia, em primária e secundária. A primária, que é a forma mais comum, é diagnosticada na ausência de outras doenças que levem à diminuição da massa óssea. A forma secundária é diagnosticada quando a diminuição de massa óssea é atribuída a outra doença como formas metastáticas ósseas de neoplasias (QUADRO 1) (BURKIEWICZ *et al.*, 2009) ou está relacionada ao uso de medicamentos (QUADRO 2) (ADAMS, 2013; HOCHBERG, 2006; LASH *et al.*, 2009).

Quadro 1 - Doenças e condições sistêmicas associadas à osteoporose secundária

Doenças endócrinas	Hipogonadismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia.
Doenças gastrointestinais	Doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, cirrose biliar primária, cirurgias de <i>bypass</i> gástrico, gastrectomias.
Doenças crônicas	Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidose tubular renal, hipercalciúria idiopática, mieloma múltiplo, doença metastática, mastocitose sistêmica, desordens hereditárias do tecido conjuntivo,

osteogênese imperfeita, síndrome de imunodeficiência adquirida.

Desordens nutricionais	Deficiência ou insuficiência de vitamina D, deficiência de cálcio, ingestão excessiva de álcool, anorexia nervosa, nutrição parenteral.
Outras	Transplante de órgãos.

Fonte: Adaptado ADAMS, 2013; HOCHBERG, 2006; LASH *et al.*, 2009

Quadro 2 - Medicamentos associados à osteoporose secundária

Medicamentos

Risco bem definido	Glicocorticoides, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e, em menor escala, carbamazepina e ácido valproico), agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, micofenolato), anticoagulantes (heparina não fracionada e, em menor escala, heparina de baixo peso molecular a longo prazo), agentes hormonais e anti-hormonais (medroxiprogesterona de depósito, tamoxifeno nas mulheres na pré-menopausa, inibidores da aromatase nas mulheres na pós-menopausa, agonistas do GnRH, dose supressiva de hormônio tireoidiano, pioglitazona e rosiglitazona.
Risco possível	Lítio, antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, topiramato e inibidores da bomba de prótons.

Fonte: Adaptado ADAMS, 2013; HOCHBERG, 2006; LASH *et al.*, 2009

Outros fatores de risco para a osteoporose incluem, além das doenças inflamatórias pré-existentes, a redução ou falta de atividade física, estado nutricional, diminuição na ingestão de cálcio e o tratamento com glicocorticóides (JONASSON & RYTHÉN, 2016; LACATIVA & FARIAS, 2010). A ovariectomia representa um modelo de menopausa cirúrgica, em que os níveis de estrogênio diminuem significativamente

em comparação com o declínio lento observado na menopausa. A ovariectomia está associada com a redução da DMO (KEARNS *et al.*, 2008).

As fraturas representam, em pacientes com osteoporose, uma questão importante e com significativa morbidade. As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica, sendo importante considerar os fatores de risco para quedas principalmente nos idosos como: déficit cognitivo, longo período de internação em instituição, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e um conceito negativo da própria saúde (EGAN *et al.*, 2008).

A identificação de fatores de risco para a osteoporose e fraturas relacionadas torna-se, desse modo, fundamental para uma intervenção precoce. Mulheres pós-menopausa devem necessariamente ser avaliadas quanto ao risco para o desenvolvimento da doença, visto que o sexo feminino, a idade e a deficiência estrogênica estão dentre os principais fatores de risco para baixa DMO (JONASSON & RYTHÉN, 2016; RADOMINSKI *et al.*, 2004).

2.2 Epidemiologia

A osteoporose representa mundialmente um importante desafio para a saúde pública. Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000 (CARVALHO *et al.*, 2004). Este aumento está relacionado ao envelhecimento populacional no Brasil, o qual tem promovido mudanças significativas no perfil demográfico da população brasileira. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) o grupo de idosos apresenta taxas de crescimento de mais de 4% ao ano no período de 2012 a 2022. A população com 60 anos ou mais passou de 14,2 milhões, em 2000, para 19,6 milhões, em 2010, devendo atingir 41,5 milhões, em 2030, e 73,5 milhões, em 2060. Espera-se, para os próximos 10 anos, um incremento médio de mais de 1,0 milhão de idosos anualmente. (IBGE, 2015).

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos (BUKSMAN *et al.*, 2014) de grande impacto devido ao maior risco de fratura e pelo elevado custo relacionado ao tratamento clínico-cirúrgico (MARQUES-NETO & LEDERMAN, 1995; MARTINI *et al.*, 2009; PINHEIRO & EIS, 2010). As complicações clínicas da osteoporose incluem fraturas, as quais ocorrem principalmente no colo do fêmur, vértebras e extremidade distal do rádio (HAUSSLER *et al.*, 2007), dor crônica,

depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade (KANIS *et al.*, 2019). O estudo denominado *Brazilian Osteoporosis Study* (BRAZOS) (PINHEIRO *et al.*, 2009) avaliou os fatores clínicos de risco para fratura por osteoporose em cinco macrorregiões brasileiras, do total 70% de mulheres e 30% dos homens, aproximadamente 9,4% e 13%, respectivamente, relataram fratura por fragilidade óssea. Um estudo transversal dos dados do Inquérito do Exame Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES), realizado entre 2005 e 2008, com mais de três mil homens e mulheres com idades acima de 50 anos, concluiu que 19% dos homens mais velhos e 30% das mulheres idosas apresentam risco aumentado de fratura (BISCHOFF-FERRARI *et al.*, 2012).

Estima-se que cerca de 50% das mulheres com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos 3 meses subseqüentes e 20% morrem no ano seguinte ao da fratura, conforme dados norte-americanos (KANIS *et al.*, 2019). No Brasil, um estudo realizado no Rio de Janeiro, em hospitais públicos, revelou mortalidade de 23,6% nos 3 meses subseqüentes à fratura de fêmur (PEREIRA, 2003). No estudo realizado em Recife a prevalência da osteoporose foi de 28,8% na coluna lombar e de 18,8% no colo do fêmur; a prevalência de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, foi de 20% entre mulheres com idade entre 50 e 59 anos e se elevou para 81,8%, em pacientes com idade entre 80 e 89 anos (BANDEIRA, 2007).

A osteoporose e fraturas por fragilidade óssea são mais prevalentes em pacientes portadores de Artrite Reumatóide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, doença inflamatória intestinal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras doenças inflamatórias, em comparação com a população sem doença (MUNDY, 2007).

A cada ano, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem gastos crescentes com tratamentos de fraturas em pessoas idosas. Em 2009, foram R\$ 57,61 milhões com internações e R\$ 24,77 milhões com medicamentos para tratamento da osteoporose (MS, 2012). Na osteoporose, a perda de massa óssea é progressiva e a ausência de sintomatologia antes da ocorrência de fraturas dificulta o reconhecimento da doença na sua fase inicial (ANDRADE *et al.*, 2015).

2.3 Critérios de diagnóstico

O diagnóstico precoce da osteoporose pode prevenir fraturas, outras consequências da fragilidade óssea, baseia-se na anamnese e no exame físico e, quando necessário, em exames complementares laboratoriais e imaginológicos (PINTO NETO *et al.*, 2002; TAVARES *et al.*, 2016).

O esqueleto humano é constituído de 80% de osso cortical e 20% de osso trabecular. O osso trabecular é altamente responsivo a estímulos metabólicos, pois possui um *turn over* aproximadamente oito vezes maior do que o osso compacto. Isso faz com que o osso trabecular seja o sítio primário para a detecção de perdas ósseas precoces (FEHÉRVÁRI *et al.*, 2013; TAVARES *et al.*, 2016) seguida do osso cortical (TAVARES *et al.*, 2016).

Vários métodos são utilizados no estudo da osteoporose. As principais técnicas são: 1) Densitometria óssea realizada pela técnica de *DXA*, considerada padrão ouro para esse diagnóstico, 2) radiografia convencional, 3) tomografia computadorizada (TC), 4) ultrassonometria (US) de calcâneo, e a mais recentemente, 5) ultrassonometria de falanges (ANDRADE *et al.*, 2015).

A avaliação da DMO está indicada nos seguintes casos (BRANDÃO *et al.*, 2009; LEWIECKI *et al.*, 2008; *National Osteoporosis Foundation*, 2010):

- Mulheres com idade igual ou superior a 65 anos e homens com idade igual ou superior a 70 anos, independentemente da presença de fatores de risco;
- Mulheres na pós-menopausa e homens com idade entre 50 e 69 anos com fatores de risco para fratura;
- Mulheres no período perimenopausa, se houver fatores associados a um risco aumentado de fratura, tais como baixo peso corporal, fratura prévia por pequeno trauma ou uso de medicamento(s) de risco bem definido;
- Adultos que sofreram fratura após os 50 anos;
- Indivíduos com anormalidades vertebrais radiológicas;

- Adultos com condições associadas a baixa massa óssea ou perda óssea, como Artrite Reumatóide ou uso de glicocorticóides na dose de 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses.

2.4 Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)

Para a mensuração da qualidade óssea são utilizados exames de imagem que podem detectar alterações na arquitetura óssea, avaliando a diminuição da espessura das corticais ósseas e o aumento da radiolucidez do tecido ósseo e alterações no trabeculado ósseo (FAN *et al.*, 2016; MANHARD *et al.* 2016).

A massa óssea pode ser avaliada por diversos exames, entre eles, o exame mais comum, considerado o padrão-ouro para se medir a DMO é a densitometria por DXA. O DXA é um método não invasivo que emprega doses de radiações baixas (FRAZÃO e NAVEIRA, 2008). No entanto, devido ao alto custo, o DXA não é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para rastreamento populacional de osteoporose (OMS, 2004) e o desafio é investigar outros métodos de diagnóstico que possam auxiliar no reconhecimento precoce da doença (MARANDI *et al.*, 2010).

A OMS estabeleceu, em 1994, os resultados da DMO medida por DXA são padronizados como valores T-score, e esses valores são baseados no desvio padrão (DP) da DMO medida nos pacientes e comparada, tendo como referência a DMO média do pico da massa óssea em adultos jovens. Recomenda-se para o diagnóstico clínico a adoção dos critérios densitométricos da OMS com base na classificação do T-score: normal (T-score ≥ -1), osteopenia (T-score < -1 e $> -2,5$) e osteoporose (T-score $\leq -2,5$) (GUGLIELMI *et al.*, 2012). Esta classificação está bem estabelecida para mulheres pós-menopausa para qualquer um dos seguintes sítios ósseos: região proximal do fêmur (colo femoral e fêmur total), coluna lombar (segmento L1 a L4) e rádio do antebraço não dominante (região de predomínio de osso cortical) (BRANDÃO *et al.*, 2009).

2.5 Tratamento

O tratamento da osteoporose normalmente é de acordo com abordagens não farmacológicas, como limitar o risco de quedas e fraturas; manutenção da ingestão

adequada cálcio, vitamina D e proteínas; atividade física; mudanças de estilo de vida, tais como a redução e interrupção da ingestão de álcool. Entretanto, em alguns casos, adjuvantes terapêuticos devem ser utilizados (DRAKE *et al.*, 2015) e incluem agentes anti-reabsortivos, como terapia de reposição hormonal, moduladores seletivos de receptores de estrogênio e calcitonina, bisfosfonatos e anticorpo monoclonal anti-RANKL, conhecido como denosumabe ou Prolia® (UYANNE *et al.*, 2014).

2.6 Inibidores de Aromatase (IAs)

Aproximadamente um terço dos cânceres de mama são estrógenos dependentes, ou seja, necessitam de estrógeno para seu crescimento. Privar o tumor deste estímulo é um método estabelecido de tratamento para a doença em pacientes após a menopausa com câncer de mama. (BAUM *et.al.*, 2002; BUZDAR *et.al.*, 2002; CONFAVREUX *et. al.*, 2007).

Na fase pós-menopausa, os ovários tornam-se não funcionais e os níveis de estrógenos circulantes diminuem. A síntese de estrógeno depende então da aromatização de andrógenos (Androstenediona e Testosterona) em estrogênios (Estrona e Estradiol). Na fase pós-menopausa os estrogênios são sintetizados nas adrenais, pele, músculo, tecido adiposo, fígado e no próprio tumor mamário. (GHAZI & ROUX, 2009).

O Tamoxifeno foi tratamento estabelecido para mulheres com doenças sensíveis aos hormônios. Este medicamento possui benefícios substanciais em termos de sobrevida livre de doença e em geral, além de sua eficácia antitumoral estabelecida, e outros efeitos benéficos como, proteção contra perda óssea em mulheres na pós-menopausa - relacionados à ação parcial do estrogênio-agonista da droga. No entanto, esses efeitos agonistas parciais também estão associados a vários riscos. Embora o Tamoxifeno seja geralmente bem tolerado, o uso prolongado está associado a complicações ginecológicas, incluindo anormalidades endometriais proliferativas em mulheres na pós-menopausa e risco aumentado de distúrbios tromboembólicos, especialmente quando administrados em combinação com quimioterapia.

Em meados da década de 90, os IAs de terceira geração tornaram-se disponíveis, inicialmente para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, pois apresentam efeitos colaterais mais favoráveis do

que o Tamoxifeno (BAUM *et.al.*, 2002; BUZDAR *et.al.*, 2002). Esses medicamentos atuam na enzima aromatase P450, que é responsável pela conversão de hormônios esteroidais, diminuindo assim os níveis de estrogênio circulante (GHAZI & ROUX, 2009). Os IAs são divididos quanto ao tipo de inibição enzimática, em inibidores e inativadores. Os inibidores apresentam estrutura esteroideal ou chamados tipo I e os de estrutura não-esteroideal ou chamados de tipo II. Os esteroidais, tipo I ligam-se de forma definitiva a enzima formando uma ligação irreversível que resulta em uma inativação permanente. Os não esteroidais ou tipo II ligam-se a enzima temporariamente impedindo a aromatização esteroideal sendo que esse efeito depende da utilização da droga. Podem ser inibidores seletivos como a Aminoglutetimida e o Exemestano e não seletivos como o Anastrozol e Letrozol. Inibidores da terceira geração como Exesmetano, Anastrozol, Letrozol têm maior seletividade e maior potência em comparação com IAs das gerações anteriores. (GHAZI & ROUX, 2009; OSBORNE & TRIPATHY, 2005). Todas as classes são chamadas de IA.

Os IAs são substâncias ativa, potente, altamente seletiva e bem tolerada. (BAUM *et.al.*, 2002; EASTELL *et al.*, 2006). Os IAs melhoram as taxas de sobrevida livre da doença, porém, em contrapartida, tem sido relacionada uma taxa aumentada de perda de massa óssea e fratura devido à supressão da atividade estrogênica. Com isso, muitos pacientes com câncer de mama estão em risco de desenvolver osteoporose (LESTER *et al.*, 2005).

O estudo ATAC (*Anastrozole and Tamoxifen Alone and in Combination*) um dos maiores e mais longos estudos mundiais sobre câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, incluiu 9366 pacientes pós-menopausa (idade média de 64,4 anos) dentre estas, 7839 (84%) eram hormônio positivo. As pacientes foram randomizadas igualmente entre Anastrozol, Tamoxifeno e uma combinação de ambos. Os resultados demonstraram melhora com o Anastrozol na sobrevida livre da doença e na recorrência da doença em comparação com Tamoxifeno e a combinação das drogas. O Anastrozol também foi associado a alguns benefícios de tolerabilidade em comparação ao tamoxifeno, porém apresentou maior taxa de fratura. Após 68 meses, as fraturas clínicas mostraram-se significativamente mais comuns com o Anastrozol do que o Tamoxifeno. Pacientes tratados com Anastrozol apresentaram diminuição da DMO. A reabsorção óssea e os marcadores de formação óssea diminuíram 34%

no grupo Anastrozol em comparação a 14% no grupo Tamoxifeno (GHAZI & ROUX, 2009; LESTER *et al.*, 2005).

Pacientes com DMO normal antes de iniciar o tratamento com Anastrozol tem um risco muito baixo de desenvolver osteoporose durante os dois primeiros anos de tratamento. O risco de osteoporose em mulheres em tratamento com os IAs deve ser controlados como em mulheres pós-menopáusicas sem câncer, sendo a terapia com IAs considerada um fator de risco. Fatores de risco de osteoporose e consequentes fraturas já podem estar presentes em mulheres que estão iniciando a terapia com IAs incluindo, outros tratamentos de câncer, etnia asiática ou caucasiana, idade superior a 65 anos, história de fratura prévia, baixo índice de massa corporal (IMC), desnutrição, história familiar de osteoporose, etilismo, tabagismo, uso de corticosteróides, doenças crônicas e baixa DMO. Deve ser feita uma avaliação do risco de fratura para a decisão da terapêutica adequada para cada paciente (GHAZI & ROUX, 2009).

2.7 Alterações ósseas dos maxilares

Por se tratar de uma doença sistêmica, a osteoporose também afeta os maxilares (ALONSO *et al.*, 2016). Vários estudos correlacionam a osteoporose com doença periodontal, perda óssea horizontal e as mudanças na quantidade e qualidade dos ossos maxilar e mandibular (JONASSON & RYTHÉN, 2016; LOPES *et al.*, 2008; MAFETANO *et al.*, 2007; WATANABE *et al.*, 2012).

Nas mulheres, a morfologia da mandíbula está correlacionada com a DMO e esse osso é significativamente alterado em mulheres com osteopenia e osteoporose (JONASSON & RYTHÉN, 2016). Na mandíbula a maior proporção de osso compacto é situada na região inferior, que é bem visualizada na RP. A avaliação do osso empregando-se o índice cortical mandibular é frequentemente utilizada como método para estudo de osteoporose (KLEMETTI *et al.*, 1994; TAGUCHI *et al.*, 2006; TAGUCHI *et al.*, 2008; WHITE *et al.*, 2005). Uma revisão realizada por Tavares *et al.* (2016) concluiu que a RP pode ser considerada uma ferramenta útil para prever baixa DMO e risco de osteoporose em mulheres na menopausa (TAVARES *et al.*, 2016).

Desde 1980 são realizadas tentativas empregando-se diferentes técnicas para avaliação da DMO em mandíbula (JONASSON & RYTHÉN, 2016). A introdução da

TCFC no final da década de 1990 foi significativa e mudou este cenário. Recentemente, Koh and Kim (2011) propuseram a adaptação de alguns índices radiomorfométricos utilizados em RP e observaram diferenças entre o grupo controle e o de mulheres pós-menopausa com osteoporose. Esse estudo abriu perspectivas para a proposição de novos índices radiomorfométricos empregados em TCFC como preditores de baixa DMO.

Desse modo, a TCFC e a RP podem fornecer índices que se bem definidos e correlacionados com o padrão ouro, o *DXA*, podem ser empregados para avaliação da perda óssea desses pacientes. Além dessa avaliação é possível quantificar com a análise fractal a microestrutura do trabeculado ósseo para detecção de alterações, e assim as possibilidades de rastreamento e monitoramento de tratamento instituídos.

2.8 Mensuração por meio da radiografia panorâmica – índices radiomorfométricos

A espessura e a morfologia da cortical mandibular podem ser utilizadas para avaliação da DMO, através da definição de vários índices em RP (LEITE *et al.* 2010; LOPEZ-LOPEZ *et al.* 2011). Os índices qualitativos e quantitativos como o índice cortical mandibular (ICM) e o índice da espessura da cortical mandibular (ECM) são utilizados em vários estudos na tentativa prever uma possível perda de DMO, possibilitando rastrear pacientes osteoporóticos.

2.8.1 Índice cortical mandibular (ICM)

A maioria dos estudos que avaliam índices radiomorfométricos através da RP utilizam-se de uma análise da morfologia da cortical mandibular proposta por Klemetti *et al.* (1994). O estudo foi realizado com 355 RPs de mulheres na pós menopausa e estabeleceram um índice qualitativo denominado índice cortical mandibular (ICM). Como resultado, foram observadas erosões corticais mais acentuadas em pacientes que apresentavam DMO menor do que os pacientes sem alterações na cortical. Essa análise é a mais utilizada para avaliação qualitativa da cortical mandibular.

O índice de Klemetti ou o também chamado de ICM, analisa a qualidade óssea da cortical mandibular inferior, em ambos os lados (esquerdo e direito) na região posterior ao forame mental até a região de terceiros molares, classificando-a em três grupos:

- a) Córtex normal (C1): a margem endosteal do córtex está lisa e afilada, sem erosões;
- b) Córtex com erosões suaves a moderadas (C2): a margem endosteal mostra defeitos semilunares (reabsorção em lacunas) ou resíduos de cortical endosteal (uma a três camadas);
- c) Córtex com erosões severas (C3): a camada cortical está claramente porosa e com espessura reduzida.

Figura 1 - Índice cortical mandibular (ICM)



Legenda: A) Córtex normal (C1); B) Córtex com erosões suaves a moderadas (C2); C) Córtex com erosões severas (C3).

Fonte: Imagem elaborada pela própria autora, 2020.

Devlin & Horner (1998) investigaram se existe uma relação entre o índice de qualidade óssea “*BQI*” (bone quality index) que descreve a qualidade óssea de acordo com a proporção osso trabecular e cortical, o ICM e DMO do corpo da mandíbula, mensurada por *DXA*. Foram avaliadas 40 RPs de mulheres desdentadas. Houve correlações significativas entre o *BQI* e a DMO e entre o ICM e a DMO, mas o ICM foi o mais dominante das duas variáveis. Concluíram que o *BQI* e o ICM estão significativamente relacionados à DMO. Porém os autores alertam que houve problemas na repetibilidade no ICM o que pode limitar seu uso na prática clínica (DEVLIN & HORNER, 1998).

Nakamoto et al. (2003), avaliaram a concordância dos observadores e a eficácia diagnóstica do ICM na detecção da baixa DMO medida por dentistas práticos. Foram avaliadas 100 RPs de mulheres pós-menopausa que haviam realizado avaliações de DMO na coluna lombar e do colo do fêmur. A sensibilidade e especificidade do ICM foram de 77% e 40% respectivamente quando vértebras

lombares foram utilizadas com padrão para DMO e de 75% e 39% respectivamente quando a cabeça do fêmur foi utilizada. Concluíram que é possível identificar mulheres na pós menopausa que apresentam baixa DMO através das RPs (NAKAMOTO *et al.* 2003)

Halling *et al.* (2005) determinaram a validade do ICM no diagnóstico de osteopenia / osteoporose. Foram avaliadas RPs de 211 pacientes (102 homens e 109 mulheres). A DMO foi verificada em ambos calcânhares por *DXA*. Pacientes foram classificados com DMO esquelética reduzida quando $DMO \leq 0,27 \text{ g/cm}^2$. As RPs tiveram o córtex mandibular classificados como '0' ou normal (margem endosteal uniforme e nítida), '1', moderadamente erodido (evidência de reabsorção lacunar ou resíduos corticais endosteais) ou '2', severamente corroído (porosidade inequívoca). A chance de apresentar DMO abaixo de 1,5 DP foi de 8,04 vezes mais no grupo osteopênico do que no grupo normal. A sensibilidade foi de 50,0% e especificidade de 89,0% para a categoria 2 em prever DMO reduzida. O estudo demonstrou que avaliação da cortical mandibular é confiável para identificar osteopenia/osteoporose (HALLING *et al.* 2005).

Amorim *et al.* (2007) compararam a osteoporose sistêmica (axial e femoral) e os parâmetros da qualidade do osso mandibular e avaliar a osseointegração em mulheres na pós-menopausa que receberam implantes dentários. Foram avaliadas 39 mulheres, sendo 19 com diagnóstico de osteoporose nas vértebras lombares e cabeça do fêmur e 20 controles com DMO normal. Oitenta e dois implantes dentários osseointegrados foram colocados na mandíbula, 39 deles no grupo da osteoporose e 43 no grupo controle. A qualidade do osso mandibular foi avaliada por ICM e osso trabecular em RP e por análise histomorfométrica de biopsia óssea mandibular. Pacientes com C2/C3 tiveram DMO baixa na cabeça do fêmur quando comparados com C1. Concluíram que existe uma associação entre DMO do colo do fêmur baixa e a baixa qualidade do osso mandibular, avaliada por RP (AMORIM *et al.* 2007)

Cakur *et al.* (2008) analisaram o ICM e um novo método de medição da DMO mandibular, o *m-RD* ("mandibular radiographic density"). Este novo método utilizou-se da RP que incorporava uma cunha em alumínio, e foram comparadas com a DMO vertebral total das vértebras lombares, através do *DXA*. Foram avaliadas 25 mulheres osteoporóticas. Houve apenas uma fraca correlação entre *mRD* e DMO das vértebras lombares, porém, foi encontrada uma correlação significativa com ICM. Concluíram

que o *m-RD* e ICM podem ser úteis para identificar as mulheres com osteoporose não detectadas previamente (CAKUR *et al.* 2008).

Cakur *et al.* (2009) buscaram determinar as relações entre *m-RD*, o ICM, e a DMO do fêmur e vértebras lombares. Foram avaliadas 80 mulheres com osteoporose determinada através do *DXA*. Não foi encontrada correlação entre a DMO do fêmur e das vértebras lombares, o ICM e o *m-RD*. Concluíram que não foram encontradas correlações significativas entre as medidas em mulheres com osteoporose (CAKUR *et al.* 2009)

Koç *et al.* (2019) investigaram idade, sexo, estado dentário (ED), função oclusal e presença de torus mandibular (TM) como possíveis variáveis que podem ter efeito no ICM. Foram avaliados 381 pacientes (155 homens e 226 mulheres). A função oclusal foi avaliada pelo índice de Eichner (IE). A presença de MT foi avaliada por inspeção visual e palpação digital. As RPs foram classificadas de acordo com o ICM. Foram observadas diferenças significativas entre as classificações do ICM em relação à idade, sexo, ED, IE e TM. A probabilidade de C2 e C3 aumentou nos homens (quando a TM estava ausente, na IE classe B e na faixa etária de 50 a 70 anos. Concluíram que alterações morfológicas do osso cortical mandibular estão relacionadas ao sexo, presença de TM, função oclusal expressa em IE e idade (KOÇ *et al.*, 2019).

2.8.2 Espessura cortical mandibular (ECM)

A espessura cortical mandibular (ECM) é um índice que foi descrito por Ledgerton *et al.* (1997) onde foram traçadas linhas paralelas delimitando a cortical mandibular (linha superior e inferior) e uma linha perpendicular a essas linhas paralelas, que passa através do centro do forame mental. O valor da espessura cortical mandibular (ECM) é o valor da linha perpendicular entre as linhas paralelas. A ECM é mensurada na região de forame mental nos lados direito e esquerdo da mandíbula, pois a ECM pode ser influenciada por forças oclusais, que podem alterar a anatomia. Após as mensurações em ambos os lados, os valores médios são calculados para se obter o resultado da ECM (LEDGERTON *et al.*, 1997; JAGELAVICIENE *et al.*, 2010).

Figura 2- Espessura da cortical mandibular (ECM)



Legenda: Corte da RPD na região do forame mental direito. O forame mental é delimitado e duas linhas paralelas demarcam a cortical mandibular. É feita uma linha perpendicular que passa através do centro do forame mental e entre as linhas paralelas. O valor da espessura cortical mandibular (ECM) é o valor em milímetros (mm) da linha perpendicular entre as linhas paralelas.

Fonte: Imagem elaborada pela própria autora, 2020.

Estudos demonstraram uma relação significativa entre a DMO e a ECM, principalmente em mulheres a partir da sexta década de vida, onde a ECM tendem a ter valores de ECM menores que três milímetros, ou seja, a ECM mais finas tem a probabilidade maior de ocorrência de baixa massa óssea corporal em mulheres pós-menopáusicas. (TAGUCHI *et al.*,1996; TAGUCHI *et al.*,2006; MOLANDER *et al.*,2004)

Taguchi et al. (1996) avaliaram a espessura e o aspecto da cortical mandibular inferior na região de forame mental. A análise foi feita por 21 autores que avaliaram 29 mulheres pré-menopausa e 95 pós-menopausa. A ECM demonstrou que pacientes em que a RP apresentarem a ECM < 3 mm de espessura ou menor, deveriam ser encaminhados para exames mais detalhados de osteoporose. Concluiu que RPs são úteis para a identificação de baixa DMO ou osteoporose, em mulheres pós-menopausa, com idade inferior a 65 anos (TAGUCHI *et al.*,1996).

Ledgerton et al. (1997) avaliaram a repetibilidade, reprodutibilidade, e a precisão do cálculo do Índice Mandibular Panorâmico (IMP) introduzido por Benson et al, em 1991 (ECM na região do forame mental), em 21 RP de mulheres, com a idade de 25 anos ou mais. O estudo demonstrou correlações positivas significativas, sem diferença significativa entre as medidas. A precisão, no entanto, foi insatisfatória e variável. Concluíram que morfologia individual e à radiodensidade das imagens são as principais dificuldades para obter consistência em medidas e que a repetibilidade das medições deve ser melhorada (LEDGERTON et al., 1997).

Devlin & Horner (2002) avaliaram a validade da ECM, IA (índice antigonial) e IG (índice gonial) em RP para o diagnóstico baixa DMO. Foram avaliaram 74 mulheres pós-menopausa. A ECM teve uma com significativa correlação com o DXA e contribuiu significativamente para o diagnóstico de baixa DMO. Os autores também demonstraram que um valor de ECM $\leq 3,0$ mm é sugestivo para o encaminhamento do paciente para realização de densitometria óssea (DEVLIN & HORNER, 2002).

Taguchi et al. (2004) avaliaram a ECM e a ICM comparando-os com um questionário de auto avaliação para osteoporose. Foram avaliadas 159 mulheres pós-menopausa saudáveis e 157 mulheres pós-menopausa com história de histerectomia, ovariectomia ou uso de estrógeno. A sensibilidade e especificidade 27 para identificar osteoporose vertebral foram de 89,5% e 33,9% respectivamente para ECM; 86,5% e 57,8% respectivamente para OST; e 86,8% e 63,6% respectivamente para ICM em mulheres pós-menopausa saudáveis. Para o outro grupo de mulheres, a sensibilidade e especificidade para identificar osteoporose vertebral foram de 92,5% e 35,0% respectivamente para ECM; 72,5% e 58,1% respectivamente para OST; e 80,0% e 64,1% respectivamente para ICM. Com base em RPs e questionários, os dentistas podem encaminhar as mulheres na pós-menopausa com suspeita de osteoporose para densitometria óssea (TAGUCHI *et al.*,2004).

Lee et al. (2005) avaliaram se uma estimativa visual da ECM é eficiente para identificar mulheres pós-menopausa com baixa DMO. O estudo foi realizado em RP de 100 mulheres pós-menopausa com idade acima de 50 anos e sem diagnóstico de osteoporose. O ICM foi descrito como cortical fina e não-fina e a ECM foi calculada. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo para identificar mulheres com baixa DMO nas vértebras lombares foram 54,7%, 82,0% e 72,5% e de 51,8%, 82,2% e 75,7% na cabeça do fêmur, respectivamente. Para a ECM os valores limiares que

tiveram alta validade foram de 4,0 mm para vértebras lombares e 3,9 mm para cabeça do fêmur. Quando baixa DMO das vértebras lombares foi utilizada, a sensibilidade foi de 65,2%, a especificidade de 72,2% e o valor preditivo positivo de 66,7%; para BMD baixa da cabeça do fêmur a sensibilidade foi de 72,9%, a especificidade de 70,2% e o valor preditivo positivo de 71,4%. Os resultados sugerem que estimativa visual simples da cortical mandibular, em RPs, pode ser útil para identificar mulheres pós-menopausa com baixa DMO (LEE *et al.*, 2005).

White *et al.* (2005) avaliaram a eficácia de fatores de riscos clínicos e na RP para identificar indivíduos com baixa DMO. Foram avaliadas 227 mulheres pós-menopausa. A ECM e estrutura do osso trabecular foram determinados em RPs. A análise da média da ECM (4,78 mm) e estrutura do osso alveolar (33,44 mm/cm²) foram significativamente diferentes nos três grupos de DMO (normal, osteopenia e osteoporose) e identificaram 83% (sensibilidade) de indivíduos com osteopenia ou osteoporose e 66% (especificidade) de indivíduos normais. Concluíram que informações clínicas e informações obtidas através de RP podem ser úteis para identificar pessoas com baixa DMO e que os dentistas têm um papel na triagem de indivíduos com osteoporose (WHITE *et al.*, 2005).

Taguchi *et al.* (2006) avaliaram o valor diagnóstico da ECM e do ICM em RPs comparando a um questionário de auto-avaliação da osteoporose na identificação de baixa DMO ou osteoporose em 158 mulheres pós-menopausa e com menos de 65 anos. A sensibilidade e especificidade para ECM em prever baixa DMO foi de 79,0% e 50,0%, respectivamente, e para ICM 72,6% e 74,0%. Na osteoporose, a sensibilidade e especificidade foram de 90,0% e 45,3% para ECM, e de 86,7% e 65,6% para ICM, respectivamente. Os valores de sensibilidade e especificidade da ECM e do ICM foram semelhantes aos de OST. A probabilidade de identificar mulheres com baixa DMO e osteoporose foi de 13,0 e 6,4 para ECM <3,0 mm, respectivamente; e 10,8 e 7,11 para C3 (ICM). Concluíram que mulheres pós-menopausa abaixo de 65 anos podem ser encaminhadas para densitometria óssea com base nos achados radiográficos (TAGUCHI *et al.*, 2006).

Hastar *et al.* (2011) avaliaram a influência do gênero e do estado dentário através da ECM, ICM e IMP em RPs dentárias de idosos com osteoporose ou sem osteoporose. Foram avaliados 487 pacientes idosos. O estado dentário apresentou associação estatisticamente significativa com a ECM, IMP e as categorias de ICM.

Houve diferenças estatisticamente significantes valores da ECM e IMP em pacientes com osteoporose e sem osteoporose, concluindo que sexo, estado dentário interferem nos valores do ECM, ICM e IMP entre pacientes com e sem osteoporose (HASTAR *et al.*, 2011).

Muramatsu *et al.* (2012) desenvolveram um esquema de diagnóstico feito por computador que mede automaticamente a ECM, no intuito de auxiliar os dentistas na descrição de um possível risco osteoporótico. Foram avaliadas 100 RPs, incluindo 26 RPs de casos osteoporóticos. Os resultados mostraram que a média da ECM para casos osteoporóticos e controle foram de 2,2 e 3,9 mm, respectivamente. Quando um limiar de 2,7 mm foi aplicado, a sensibilidade e especificidade para identificação de pacientes com osteoporose foram de 88,5 e 97,3%, respectivamente. Concluíram que a medição automática da ECM pelo computador é capaz de identificar pacientes osteoporóticos assintomáticos (MURAMATSU *et al.*, 2012).

Papamantinos *et al.* (2014) avaliaram a precisão diagnóstica da ECM como um indicador da presença de osteoporose. Foram avaliadas 315 mulheres das quais 293 estavam na pós-menopausa (93,3%) e 22 na perimenopausa (6,7%). Com base no exame *DXA*, a amostra foi dividida em normais ($n = 106$), osteopênicos ($n = 103$) e osteoporóticos ($n = 106$). A ECM foi calculada por três observadores diferentes, usando o software de processamento de imagem Emago. Como resultado, encontraram que os valores diferenciam claramente os três grupos, principalmente entre indivíduos normais e osteoporóticos. Além disso, a sensibilidade e especificidade mostrou que isso é um diagnóstico real a diferenciação entre mulheres normais e osteoporóticas. Concluíram que a ECM é uma confiável para identificar a presença de osteoporose (PAPAMANTHOS *et al.* 2014).

Navabi *et al.* (2018) compararam a ECM e o ICM das RPs para avaliação da DMO em mulheres pós-menopausa osteopênicas e osteoporóticas. Foram avaliadas 50 pacientes que foram divididas em dois grupos: osteopenia e osteoporose, através do *DXA* com base nos critérios da OMS. A ECM correlacionou-se significativamente com a DMO Os resultados mostraram que a ECM é um índice adequado para avaliar possíveis mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Concluíram que a ECM pode servir como uma ferramenta de triagem para a osteoporose (NAVABI *et al.*, 2018).

2.9 Mensuração por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) – índices radiomorfométricos

O exame de TCFC permite a visualização das estruturas sem sobreposição, ampliação ou distorção, além de uma visualização tridimensional do osso, volume e arquitetura. Koh e Kim (2011) foram os primeiros a validar uma classificação quantitativa da cortical mandibular em imagens tomográficas comparando com o *DXA*. Avaliaram 42 mulheres coreanas pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose sendo 21 com idade entre 55 a 72 anos e 21 entre 55 a 80 anos saudáveis. Calculou-se a DMO das vértebras lombares (L1-L3) e fêmur por *DXA*. Pacientes com o valor T < 2,5 lombar e femoral foram classificadas como osteoporóticas e um valor T > 1,0 classificadas como normais. Os índices avaliados foram:

1. ICTC (Índice Cortical da Tomografia Computadorizada): simboliza o índice cortical mandibular (ICM) utilizados em radiografias panorâmicas. A análise da cortical mandibular que é avaliado a partir de imagens sagitais. É avaliado visualmente, distalmente ao forame mentual, bilateralmente, e classificado segundo a classificação de Klementi.
 - ICTC tipo 1: A margem endosteal da cortical mandibular é lisa e uniforme em ambas as extremidades.
 - ICTC tipo 2: A margem endosteal mostra defeitos semilunares ou parece 1 a 2 camadas de resíduos endosteais corticais.
 - ICTC tipo 3: A cortical é obviamente porosa com resíduos endosteais densos.

2. IMTC (Índice Mentual da Tomografia Computadorizada) representa a ECM que é a espessura cortical mandibular na região do forame mentual, conforme descrito por Ledgerton *et al.* (1997) e é medido pela espessura da cortical mandibular numa linha perpendicular a duas linhas paralelas que delimitam a cortical mandibular na região do forame mentual.

3. ITC (Índice de Tomografia Computadorizada) superior (S) e inferior (I) que simboliza o índice mandibular panorâmico (IMP) utilizados em radiografias panorâmicas, sendo a razão entre a espessura da cortical mandibular e a distância entre a abertura do forame mentual (superior e inferior) e o córtex

mandibular inferior. A mensuração é feita de ambos os lados e o valor médio é utilizado na análise estatística (KOH & KIM, 2011).

Figura 3 – Índices radiomorfométricos em TCFC



Legenda: Cortes parassagittais na região de forame mental mostrando como são mensurados os índices radiomorfométricos em TCFC. A) O IMTC (Índice Mandibular de Tomografia Computadorizada) que simboliza a mensuração da espessura da mandibular. Determinada pelo valor da distância da linha perpendicular que liga as linhas paralelas que delimitam a cortical mandibular. B) ITC (índice de tomografia computadorizada) inferior (I) que é a mensuração da razão entre a distância da linha perpendicular que liga a linha paralela da saída inferior do forame mental e a distância da linha perpendicular que liga as linhas paralelas que delimitam a cortical mandibular (IMTC). C) ITC (índice de tomografia computadorizada) superior (S) que é a mensuração da razão entre a distância da linha perpendicular que liga a linha paralela da saída superior do forame mental e a distância da linha perpendicular que liga as linhas paralelas que delimitam a cortical mandibular (IMTC). A mensuração dos três índices é feita em ambos os lados e o valor médio é utilizado na análise.

Fonte: Imagem elaborada pela própria autora, 2020.

O estudo demonstrou uma correlação significativa dos índices. Houve diferença significativa entre os grupos de pacientes normais e pacientes osteoporóticos. O IMTC não teve diferença significativa entre os mesmos grupos, sendo controverso a outros estudos realizados, que demonstraram a aplicabilidade deste índice TCFC, sugerindo

que imagens TCFC podem ser usadas para avaliação de mulheres osteoporóticas (KOH & KIM, 2011). A partir desses resultados, vários outros estudos avaliaram índices radiomorfométricos em TCFC e encontraram resultados satisfatórios no rastreamento de pacientes com baixa DMO.

Gungor et al. (2016) avaliaram as alterações dos ossos da mandíbula devido à osteoporose usando imagens de TCFC. Foram avaliados 90 pacientes com idade acima de 30 anos. Os grupos de estudo foram baseados nos resultados do *DXA* e incluíram 26 pacientes com osteoporose, 33 pacientes com osteopenia e 31 controles. As imagens de TCFC da mandíbula foram avaliadas usando índices radiomorfométricos (ITC (I) e (S), e o IMTC), valores de TCFC, análise de histograma (AH) e AF. Os índices radiomorfométricos da mandíbula, os valores da TC e as medidas de AH em pacientes com osteoporose foram significativamente menores do que as medidas em pacientes com osteopenia e indivíduos controle. Correlações positivas foram observadas entre as medidas DMO da coluna vertebral e os valores da TCFC mandibular e HA. As medidas de AF da maxila esquerda em pacientes com osteoporose foram significativamente menores do que no controle e osteopenia. Concluíram que pacientes com osteoporose tiveram alterações significativas nos índices radiomorfométricos, nos valores da TCFC e nas medidas de HA e FD nos ossos da mandíbula (GUNGOR *et al.*, 2016).

Mostafa et al. (2016) avaliaram a viabilidade do uso de índices radiomorfométricos da TCFC mandibular e AF para detectar osteoporose em mulheres na pós-menopausa, comparando com um grupo controle e correlacionando os achados com a DMO obtida pelo *DXA*. Foram avaliadas 50 mulheres na pós-menopausa. As pacientes foram classificadas em grupos osteoporóticos e controle, de acordo com o *DXA*. Três índices radiomorfométricos foram analisados, o ICTC, ITC(I) e (S), e o IMTC. Foram encontradas diferenças significativas para os índices radiomorfométricos entre os grupos controle e osteoporótico. O grupo controle apresentou valores médios mais altos que o grupo osteoporótico. Para os valores de AF, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. Concluíram que os índices radiomorfométricos da TCFC podem ser usados como uma ferramenta e para encaminhar pacientes com risco de osteoporose para avaliação (MOSTAFA *et al.*, 2016).

Brasileiro et al. (2017) correlacionaram os índices radiomorfométricos de imagens de TCFC e DMO em mulheres na pós-menopausa. Foram avaliadas 60 mulheres na pós-menopausa com TCFC e DXA. As pacientes foram divididas em grupos normais, osteopenia e osteoporose, de acordo com o DXA. Os ITC (I) e (S) apresentaram valores médios menores no grupo da osteoporose do que na osteopenia e em pacientes normais. Na comparação de pacientes normais e mulheres com osteopenia, não houve diferença estatisticamente significativa no valor médio da ITC (I). Concluíram que os índices quantitativos da TCFC podem ajudar a rastrear mulheres com baixa DMO (BRASILEIRO *et al.*, 2017).

2.9.1 Mensuração por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) – Novos índices radiomorfométricos

Os novos índices tomográficos foram avaliados de acordo com o estudo de Barra, et al. 2020, que foi o primeiro estudo que avaliou e validou os novos índices tomográficos quantitativo na cortical mandibular em outras regiões e não só a região de forame mental. Os novos índices foram avaliados em TCFC de 48 mulheres pós menopausa. A idade média dos 48 participantes era de $61,4 \pm 8,2$ anos. Os pacientes que concordaram em participar do estudo já tinham sido submetidas ao DXA para avaliação de DMO. O resultado do DXA foi possível classificar as pacientes em 3 grupos: indivíduos normais (T-score 1); indivíduos com osteopenia ($1 > \text{T-score} > 2,5$); e indivíduos com osteoporose (T-score 2,5). Neste estudo, a medida do índice radiomorfométrico foi realizada em cortes parassagitais de TCFC da mandíbula com espessura de um milímetro (1 mm) e intervalos de 1mm foram reformatadas com distâncias definidas a partir do forame mental. Uma linha paralela à base da cortical mandibular e uma linha paralela ao limite entre o osso medular e o osso cortical foram traçadas. Ao final, como definição do valor das medidas, foi traçada uma linha perpendicular, ligando as duas linhas anteriores. O valor das medidas foi definido utilizando o software Implant Viewer® (Anne Solutions, São Paulo, SP, Brasil). Os seguintes índices foram mensurados:

Posterior (P): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 25 mm posterior ao corte do forame mental.

Molar (M): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 10 mm posterior ao corte do forame mental.

Anterior (A): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 10 mm anterior ao corte do forame mental.

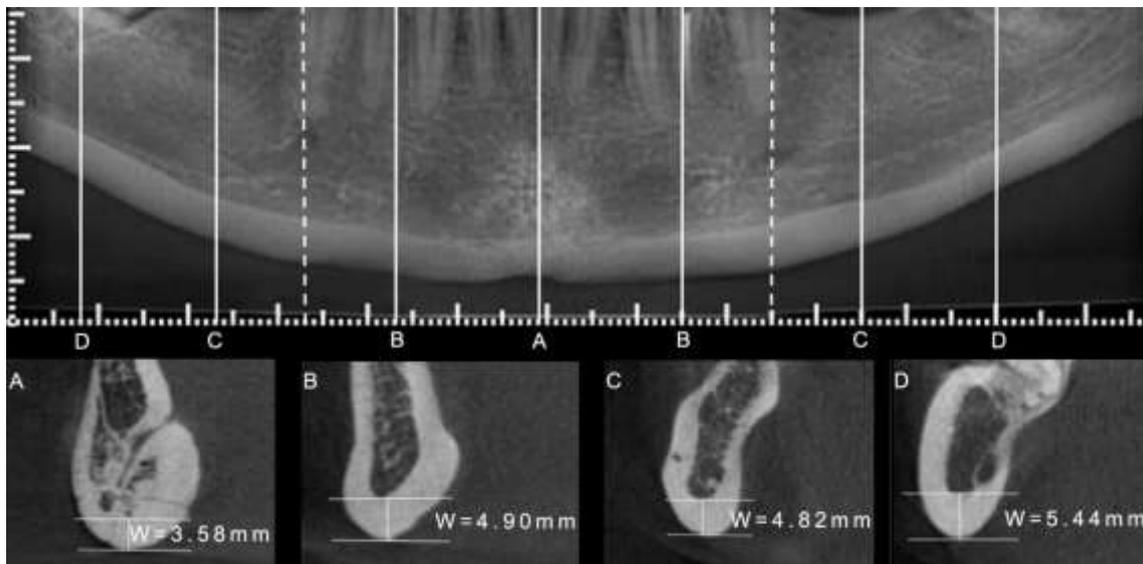
Sínfise (S): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital equivalente à média da medida dos cortes dos forames mentuais direito e esquerdo.

As medidas foram feitas bilateralmente (lado direito e esquerdo) e a medida dos índices foi igual ao valor médio entre os lados.

Não houve significância estatística diferença nos valores médios do índice S entre indivíduos normais e aqueles com osteopenia ($P = 0,746$) ou entre indivíduos normais e aqueles com osteoporose ($P = 0,019$). No entanto, o índice S médio foi significativamente menor no grupo com osteoporose do que no grupo com osteopenia grupo ($P = 0,005$). Não houve diferença estatisticamente significativa em valores médios do índice A entre qualquer um dos grupos ($P .019$). A média do índice M foi significativamente menos na osteopenia ($P < 0.001$) e osteoporose ($P = 0.001$) do que os indivíduos normais. A média do índice P foi significativamente menor na osteoporose do que me pacientes normais ($P = 0.008$). Os valores da curva ROC variaram entre 0.643 e 0.740.

Nesse estudo os índices M e P demonstraram que podem ser utilizados para distinguir pacientes com osteopenia ou osteoporose de pacientes normais. O ponto de corte encontrado foi de 3.37mm para separar indivíduos normais de pacientes com osteopenia. No índice M valores de 2.64 mm e para o índice P valores de 2.84 mm entre indivíduos normais e pacientes com osteoporose.

Figura 4 – Novos índices radiomorfométricos em TCFC



Legenda: As linhas verticais na reconstrução panorâmica representam os locais de medições de os índices. As linhas pontilhadas representam o forame mental de cada lado. No corte parassagital (A) Índice S (Sínfise): representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital equivalente à média da medida dos cortes dos forames mentais direito e esquerdo; (B) Índice A (Anterior): Representando espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 10 mm anterior ao corte do forame mental; (C) Índice M (Molar): Representando espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 10 mm posterior ao corte do forame mental; (D) Índice P (Posterior): Representando a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 25 mm posterior ao corte do forame mental.

Fonte: Barra *et al.*, 2020

2.10 Análise fractal (AF)

A análise fractal é uma análise de textura baseada em matemática fractal. Está análise é utilizada para descrever formas complexas e padrões estruturais (GÜNGÖR *et al.*, 2016; KOLTA *et al.*, 2012; KRAUS *et al.*, 2009; LESPESSAILLES *et al.*, 2008).

O resultado quantitativo desse método é definido como dimensão fractal. (GÜNGÖR *et al.*, 2016; SENER *et al.*, 2015).

O osso trabecular tem um padrão de ramificação que apresenta propriedades fractais tais como auto-similaridade e falta de escala bem definida (SANCHEZ-MOLINA *et al.*, 2013). Na osteoporose espessura óssea e o número de trabéculas ósseas diminuem e há o aumento do espaçamento entre estas trabéculas, mudando assim, a atenuação dos raios X, alterando a densidade e a textura da imagem (ECKSTEIN *et al.*, 2007). Devido a este fenômeno, a AF pode ser utilizada para determinar a complexidade e estrutura trabecular do osso (HAIRE *et al.*, 1998; SANCHEZ-MOLINA *et al.*, 2013). Por isso, essa técnica tem sido usada nos últimos anos em diversas áreas da saúde, inclusive na odontologia, principalmente para a avaliação de estruturas ósseas (SANCHEZ-MOLINA *et al.*, 2013).

Vários métodos calculam a AF, sendo que cada um tem sua própria base teórica, explicando assim o fato que diferentes valores podem ser encontrados para a mesma estrutura (LOPES & BETROUNI, 2009). O método de contagem de caixas é o método mais utilizada na odontologia e considerado de fácil acesso para a aquisição da AF. O cálculo da dimensão fractal para esse método foi desenvolvido para análise de imagens binárias. (BAKSI & FIDLER, 2012; LOPES & BETROUNI, 2009; SÁNCHEZ & UZCÁTEGUI, 2011)

White & Rudolph (1999) descreveram um programa de computador que mensura as características do osso trabecular, com base em exames de imagens. Para a padronização das as imagens, o software de domínio público ImageJ (disponível em <https://imagej.nih.gov/ij/>), foi utilizado. Após a aquisição e compactação das imagens, as RIs são selecionadas, cortadas, duplicadas, há aplicações de filtros, subtração e adição de valores de cinza, e a binarização, erosão, dilatação, inversão e esqueletização da RI. Após essa preparação da imagem, o software calcula a dimensão fractal. (WHITE & RUDOLPH, 1999)

Alguns estudos realizados utilizando a análise fractal já demonstraram uma correlação entre a AF e pacientes com baixa DMO (ALMAN *et al.*, 2012; KOH *et al.*, 2012) Porém a AF ainda apresenta resultados controversos em alguns estudos onde não são encontradas diferenças entre os grupos normal e grupo com baixa DMO e em outros, onde são observados valores elevados de dimensão fractal em grupos

com baixa DMO (BOLLEN *et al.*, 2001; LAW *et al.*, 1996; ÖNEM *et al.*, 2012; TOSONI *et al.*, 2006; YASAR & AKGÜNLÜ, 2006). Mesmo apresentando resultados controversos, a análise fractal é um avanço tecnológico importante e de fácil acesso para a avaliação quantitativa da microarquitetura óssea, principalmente na odontologia. (KAVITHA *et al.*, 2015)

Law *et al.* (1996) avaliaram radiografias dentárias quanto a sinais de osteoporose usando quatro métodos: AF, microdensitometria, intensidade de pixel e espessura da cortical mandibular. A eficácia desses métodos também foi comparada com três técnicas padrão de medição da DMO usadas para diagnosticar osteoporose em outros ossos que não os maxilares: tomografia computadorizada quantitativa e o DXA foram comparadas RPs de 64 mulheres com osteoporose com 47 de mulheres no grupo controle. Como resultado, os autores encontraram que a dimensão fractal em pacientes com osteoporose é maior do que comparados com pacientes do grupo controle e concluíram que apenas um método não é capaz de ser usado no diagnóstico de osteoporose (LAW *et al.* 1996).

Bollen *et al.* (2001) compararam a AF das radiografias periapicais com a AF das RPs, correlacionaram AF com espessura e morfologia cortical mandibular e correlacionaram AF com história de fraturas por osteoporose e AF em RPs. As informações sobre histórico de fraturas foram obtidas por meio de entrevista telefônica com 281 pacientes idosos, acima de 60 anos que apresentaram radiografias periapicais e panorâmicas expostas na mesma data. A AF foi verificada tanto na RP, quanto na radiografia periapical enquanto a ECM e o ICM foram obtidos na RP. Os autores encontraram que a AF medida na mandíbula foi menor na maxila e a AF nas RPs e maior em indivíduos com mais erosões na cortical mandibular. A AF panorâmica média dos indivíduos com histórico de fraturas osteoporóticas foi significativamente maior, após ajuste para tabagismo, sexo, idade, altura e peso. O estudo confirma outros relatos de que a AF aumenta quando a massa óssea diminui (BOLLEN *et al.*, 2001).

Yasar & Akgünlü (2006) verificaram a relação entre osteoporose, sinais orais, índice de massa corporal e idade e possibilidade de usar esses parâmetros como um indicador da osteoporose. 48 mulheres pós-menopausa foram avaliadas. Foram avaliados a ECM, o ICM, o IMP (índice mandibular panorâmico), grau de reabsorção da crista mandibular e o número de dentes nas RPs. A análise fractal foi realizada nas

radiografias periapicais da região pré-molar inferior. Os autores encontraram diferenças estatisticamente apenas no ICM (YASAR & AKGÜNLÜ, 2006).

Tosoni et al. (2006) compararam valores de intensidade de pixel (IP) e AF em panorâmicas digitais de mulheres na perimenopausa e pós-menopausa para avaliação de baixa DMO. Os autores encontraram correlação significativa entre as medidas de IP e nenhuma correlação significativa entre AF (TOSONI *et al.*, 2006).

Yasar & Akgünlü (2008) avaliaram a AF e da lacunaridade pode discriminar pacientes com diferentes formas corticais mandibulares. Foram avaliadas ICM em RPs de 52 pacientes. As radiografias foram digitalizadas e convertidas em imagens binárias. A AF e a lacunaridade foram calculadas. Verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre a AF e a Lacunaridade das radiografias classificadas em C1 e C2 e morfologia cortical C1 e C3, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre AF e a lacunaridade das radiografias classificadas como tendo morfologia cortical de C2 e C3 (YASAR & AKGÜNLÜ, 2008).

Alman et al. (2012) avaliaram a capacidade diagnóstica da AF e da ECM mensurados os em RPs na identificação de homens e mulheres com baixa DMO. Foram avaliados 56 pacientes e comparados com exame de *DXA*. Concluíram que na população do estudo, que foi amplamente masculina, a AF foi considerada um bom discriminador da baixa DMO em homens e mulheres. Porém a ECM não obteve resultados tão bons nos homens (ALMAN *et al.*, 2012).

Oliveira et al. (2013) avaliaram avaliar a eficácia relativa do osso trabecular mandibular na detecção de alterações ósseas associadas à osteoporose em mulheres brasileiras pós-menopausa. Foram avaliadas a AF e IP de 73 RPs, sendo 38 de pacientes com DMO normal e 38 com osteoporose. Verificaram valores de AF e IP significativamente diferentes entre os grupos para o ângulo mandibular direito e esquerdo e para o corpo mandibular esquerdo. Concluíram que o osso trabecular mandibular foi eficaz na detecção de alterações osteoporóticas, com exceção do corpo mandibular direito (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Roberts et al. (2013) avaliaram a ECM e parâmetros de textura óssea na cortical e no trabeculado ósseo próximo à cortical foram avaliados por meio de um algoritmo computadorizado. Foram avaliadas 663 RPs de mulheres. Os autores procuraram verificar se estas medidas em RPs poderiam prever o diagnóstico densitométrico de

osteoporose. Encontraram que a AF não foi efetiva para identificar indivíduos com osteoporose, apenas a ECM apresentou uma boa capacidade de detecção (ROBERTS *et al.*, 2013).

Sindeaux *et al.* (2014) verificaram se a AF no osso trabecular e cortical mandibular e a ECM diferem entre pacientes com DMO normal e com osteoporose. Foram avaliadas 133 RPs de homens com idade acima de 60 anos e mulheres na pós-menopausa. De acordo com o *DXA* os pacientes foram classificados como normais ou osteoporóticos. Foram encontradas diferenças nos valores da AF no osso cortical mandibular e na ECM foram menores nas mulheres com osteoporose (SINDEAUX *et al.*, 2014).

Kavitha *et al.* (2015) caracterizaram as alterações e associações das medidas ósseas corticais e trabeculares inferiores de homens e mulheres com base na idade e na avaliação do ICM em uma grande população coreana. Foram utilizadas RPs de 1047 indivíduos (603 mulheres e 444 homens) com idades entre 15 e 90 anos, e agrupados em seis faixas etárias de 10 anos. Foram medidas a ECM, ICM e AF das regiões de molar, pré-molar e anterior do osso trabecular mandibular. Concluíram pela comparação de variáveis mandibulares de diferentes faixas etárias e categorias de ICM, que a ECM foi associada em homens e mulheres na detecção de osteoporose. As medidas de AF revelaram associação relativamente mais alta com a idade entre mulheres do que entre homens (KAVITHA *et al.*, 2015).

Hwang *et al.* (2017) tiveram como objetivo identificar variáveis que podem ser usadas para detecção de osteoporose por meio de análise de escora, AF e matriz de nível de cinza usando várias RIs e desenvolver um modelo de detecção de osteoporose. Foram selecionadas aleatoriamente 454 RPs de exames, distribuídas igualmente entre pacientes osteoporóticos e não osteoporóticos ($n = 227$ em cada grupo). As radiografias foram classificadas por *DXA*. A área da margem endosteal apresentou diferenças estatisticamente significantes nas variáveis entre os pacientes osteoporóticos e não osteoporóticos, enquanto as porções medulares apresentaram poucas características distintivas (HWANG *et al.*, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar parâmetros imaginológicos de pacientes encaminhados para investigação de alteração de massa óssea por meio de *DXA*.

3.2 Específicos

- Descrever os dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo.
- Obter os índices radiomorfométricos em RPD e TCFC dos pacientes.
- Calcular a AF para o RI em RPD dos pacientes.
- Avaliar a associação dos achados da AF e os índices radiomorfométricos e resultados do *DXA*.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo de acurácia diagnóstica. A amostra é composta por pacientes encaminhados ao Serviço de Densitometria Óssea, inserido no Hospital Mater Dei. Esse estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da UFMG e do Hospital Mater dei, sendo aprovado com o número: parecer 2585118 (ANEXO A) e parecer 2664318 (ANEXO B).

Na amostra foram incluídos pacientes com câncer de mama, que fazem uso de IAs. Todas as pacientes necessitavam de avaliação de perda da massa óssea com necessidade de realização do exame *DXA* e atendimento odontológico. A seleção dos participantes é aleatória e está sendo feita desde 2018. Para inclusão no estudo, os indivíduos também deveriam ter utilizado IAs, ter indicação para realização *DXA* e tratamento odontológico. As pacientes assinaram o termo de consentimento informado (TCLE) (APÊNDICE A) e responderam a um questionário com informações sobre sua saúde geral (APÊNDICE B). O questionário consistiu de itens sobre alterações sistêmicas, medicamentos utilizados, tempo de uso de medicamentos e tratamentos realizados. Foram excluídas as mulheres na pós-menopausa com histórico de outros tipos de câncer, indivíduos com doenças ósseas metabólicas que afetavam a DMO e aquelas que apresentavam alterações patológicas na mandíbula.

4.2 Avaliação da densidade mineral óssea (DMO)

Todas as pacientes foram submetidas à avaliação da DMO, determinada no colo femoral e coluna lombar (L1-L4), utilizando o sistema Lunar Prodigy Advanced Plus® (GE Helthcare, Chicago, Illinois, EUA) no Serviço de Densitometria óssea do Hospital Mater Dei (Avenida Barbacena, 1033, Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil). As avaliações da DMO foram realizadas por um único operador. O *DXA* fornece escores e, baseado nos critérios da OMS, os participantes foram divididos em três grupos de acordo com o escore obtido: indivíduos normais ($T\text{-score} \geq -1$), indivíduos com osteopenia ($-1 > T\text{-score} > -2,5$), e indivíduos com osteoporose ($T\text{-score} \leq -2,5$). Após a realização do *DXA*, pacientes eram convidados a participar do estudo e

encaminhados ao serviço de odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais para avaliação odontológica e realização dos exames de imagem odontológicos.

4.2.1 Avaliação e exames odontológicos

Pacientes encaminhados a Faculdade de Odontologia da Universidade de Minas Gerais respondiam um formulário com dados clínicos registrando-se as variáveis demográficas (APÊNDICE B): nome, gênero, data de nascimento, idade, etnia e escolaridade. Hábitos de vida: tabagismo, etilismo e atividade física. Informações clínicas: histórico de quedas e de fratura de fêmur, comorbidades como: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), depressão, dislipidemia, doenças inflamatórias, auto-imunes, oncológica, artrite reumatóide, doença inflamatória crônica e insuficiência renal crônica entre outras relevantes, que forem relatadas. As medicações em uso, como: corticosteróides, anticoagulantes, anticonvulsivantes, imunossupressores, anti-hipertensivos.

Após a aplicação dos questionários eram realizados os exames de imagem (TCFC total de mandíbula e RPDs) para monitoramento das pacientes. Todos os exames de imagem eram realizados gratuitamente no Serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG.

As RPD, assim como a TCFC, apresentam mínimas doses de radiação. Todas os princípios de proteção radiológica preconizadas pela portaria 453 da Vigilância Sanitária foram adotadas, apresentando riscos mínimos.

4.3 Tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC)

Os exames de TCFC foram adquiridos pela mesma equipe de operadores com o mesmo dispositivo no aparelho KODAK 9000C 3D® (Kodak Dental Systems, Carestream Dental LLC, Atlanta, GA, EUA) com tamanho de voxel de 0,076 mm, campo de visão de 50 mm de diâmetro x 37 mm de altura, tensão de tubo de 72kVp, corrente de tubo de 10mA e tempo de varredura de 32,40 s. Os arquivos Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) foram processados usando a função de curva de corte do software Imaging Studio 3.5® (Anne Solutions, São Paulo,

SP, Brasil). O mesmo monitor LG LED 23MP55 15" (LG Eletronics, São Paulo, SP, Brazil) foi usado para as análises.

As imagens de TCFC foram mensuradas utilizando o software Implant Viewer 3.5® (Anne Solutions, São Paulo, SP, Brasil) em tela cheia. Todas as análises foram conduzidas sob condições de pouca iluminação em ambiente silencioso usando o monitor 15" LG (LG Electronics, Taubaté, SP, Brasil). Os parâmetros radiomorfométricos utilizados nas imagens de TCFC foram: ITC (I), ITC(S) e o IMTC e os novos índices: Posterior (P), Molar (M), Anterior (A) e Sínfise (S).

4.3.1 Índices radiomorfométricos na TCFC

Os índices avaliados em TCFC foram mensurados de acordo com os índices propostos por Koh e Kim (2011). A mensuração dos índices radiomorfométricos foi realizada em imagens parassagitais mandibulares de TCFC usando espessuras de cortes e intervalos entre cortes de 1 mm, na região de forame mental em ambos os lados.

Para realizar a mensuração, foram traçadas uma linha paralela a saída inferior do forame mental e uma linha paralela na saída superior do forame mental. Logo após, eram traçadas uma linha paralela ao limite entre o osso medular e o osso cortical e uma linha paralela à base da cortical mandibular. Ao final, foram traçadas linhas perpendiculares, que passavam entre as linhas paralelas das saídas inferior e superior do forame mental, e a linha paralela ao limite entre o osso medular e o osso cortical até a base do osso cortical mandibular, onde eram definidas as medidas. Os valores das medidas foram determinados em milímetros (mm) utilizando o software Implant Viewer 3.5® (Anne Solutions, São Paulo, SP, Brasil). Os índices avaliados foram os seguintes:

Índice mandibular de tomografia computadorizada (IMTC): mensuração da espessura da cortical inferior da mandíbula. Determinada pelo valor da distância da linha perpendicular que liga as linhas paralelas que delimitam a cortical mandibular.

Índice de tomografia computadorizada (inferior) (ITC (I)): Mensuração da razão entre a distância da linha perpendicular que liga a linha paralela da saída inferior do forame mental e a distância da linha perpendicular que liga as linhas paralelas liga as linhas paralelas que delimitam a cortical mandibular (IMTC).

Índice de tomografia computadorizada (superior) (ITC (S)): Mensuração da razão entre a distância da linha perpendicular que liga a linha paralela da saída superior do forame mental e a distância da linha perpendicular que liga as linhas paralelas que delimitam a cortical mandibular (IMTC).

As medidas foram feitas bilateralmente (lado direito e esquerdo) e os valores médios foram utilizados para posterior análise estatística (KOH & KIM, 2011).

Dois cirurgiões-dentistas especialistas em radiologia odontológica foram treinados e mediram independentemente os índices de vinte TCFC de uma população semelhante a amostra do estudo, em dois momentos, com intervalo de 15 dias. Os coeficientes de correlação inter e intraclasse encontrados foram superiores a 0.95. Apenas um radiologista realizou as mensurações dos índices de TCFC incluídas no estudo.

4.3.2 Novos índices radiomorfométricos na TCFC

Os índices avaliados em TCFC foram mensurados de acordo com os índices propostos por Barra et al., (2020). A mensuração dos índices radiomorfométricos foi realizada em imagens parassagittais mandibulares de TCFC usando espessuras de cortes de um milímetro (1 mm) e intervalos de 1mm foram reformatadas com distâncias definidas a partir do forame mental. Uma linha paralela à base da cortical mandibular e uma linha paralela ao limite entre o osso medular e o osso cortical foram traçadas. Ao final, como definição do valor das medidas, foi traçada uma linha perpendicular, ligando as duas linhas anteriores. Os valores das medidas foram determinados em milímetros (mm) utilizando o software Implant Viewer 3.5® (Anne Solutions, São Paulo, SP, Brasil). Os índices avaliados foram os seguintes:

Posterior (P): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 25 mm posterior ao corte do forame mental.

Molar (M): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 10 mm posterior ao corte do forame mental.

Anterior (A): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital 10 mm anterior ao corte do forame mental.

Sínfise (S): índice mandibular de tomografia computadorizada, que representa a espessura da cortical inferior da mandíbula no corte parassagital equivalente à média da medida dos cortes dos forames mentais direito e esquerdo.

As medidas foram feitas bilateralmente (lado direito e esquerdo) e a medida dos índices foi igual ao valor médio entre os lados. Apenas um radiologista realizou as mensurações dos índices de TCFC incluídas no estudo.

4.4 Radiografia panorâmica digital (RPD)

Os exames de RPD foram adquiridos pela mesma equipe de operadores com o mesmo dispositivo no aparelho KODAK 9000C 3D® (Kodak Dental Systems, Carestream Dental LLC, Atlanta, GA, EUA) funcionando com 140 kVp, com uma tensão de tubo de 70 kVp, corrente de tubo de 10 mA e um tempo de varredura de 14,3 segundos. O software CS Imaging versão 7.0.3 (Carestream Health Inc., Rochester, EUA) foi usado para a aquisição de imagens. As RPD foram salvas no banco de dados Trophy DICOM 6.3.0.0 (Carestream Dental, GA, EUA). Todas as análises foram conduzidas sob condição de pouca iluminação e ambiente silencioso usando o monitor 15" LG (LG Electronics, Taubaté, SP, Brasil). Os três parâmetros radiomorfométricos utilizados nas RPDs foram: ECM, ICM e AF.

4.4.1 Espessura da cortical mandibular (ECM)

As RPDs foram mensuradas no mesmo programa de aquisição de imagens, o CS Imaging versão 7.0.3 (Carestream Health Inc., Rochester, EUA), com correção automática de 22% de magnificação. O índice da espessura da cortical mandibular (ECM) foi mensurado de acordo com estudos anteriores, onde os forames mentuais de ambos os lados eram localizados e delimitados, e após a delimitação, eram traçadas duas linhas paralelas delimitando a cortical mandibular na região. Uma terceira linha perpendicular era traçada a partir do ponto médio dos forames mentuais, passando perpendicularmente entres as duas linhas paralelas delimitantes da cortical mandibular. A ECM foi determinada pela medida da distância da linha perpendicular entre as duas linhas paralelas delimitantes da cortical mandibular. A mensuração do ECM foi realizada em ambos os lados da mandíbula e um valor médio dos valores foi definido para cada paciente. (LEDGERTON *et al.*, 1997).

Dois cirurgiões-dentistas especialistas em radiologia odontológica foram treinados e mensuraram a ECM de vinte RPDs de uma população de mulheres pós menopausa, semelhante a amostra do estudo. A mensuração foi independente e ocorreu em dois momentos, com intervalo de 15 dias. Os coeficientes de correlação inter e intraclasse encontrados foram superiores a 0.95. Apenas um radiologista realizou as mensurações índice de ECM incluídos no estudo.

4.4.2 Índice cortical mandibular (ICM)

O índice cortical mandibular (ICM) foi classificado de acordo com o método proposto por Klemetti et al. (1994). O ICM é um índice qualitativo que avalia a qualidade do osso da cortical mandibular na região do forame mental até a região de terceiro molar. A classificação ocorre em ambos os lados da cortical mandibular e a maior classificação encontrada, define o ICM de cada paciente.

As RPDs foram classificadas utilizando o programa de aquisição das imagens, o CS Imaging (Carestream Health Inc., Rochester, EUA), com correção automática de 22% de magnificação. De acordo com o ICM, as pacientes foram classificadas em: C1, C2 e C3. Pacientes classificadas como C1 apresentam osso cortical mandibular sem erosão, com margem endosteal da cortical ainda lisa em ambos os lados; Pacientes classificadas como C2 apresentaram erosões na porção superficial, margem endosteal com defeitos semilunares em um ou ambos os lados; enquanto pacientes classificadas em C3 apresentam osso cortical mandibular claramente porosa, numerosas erosões que comprometem mais de dois terços da altura do córtex mandibular. A classificação do ICM foi realizada quinze dias após a realização das mensurações das variáveis quantitativas.

Dois cirurgiões-dentistas especialistas em radiologia odontológica foram treinados classificaram o ICM de vinte RPDs de uma população semelhante a amostra do estudo. A classificação de cada observador foi independente e ocorreu em dois momentos, com intervalo de 15 dias. O teste Kappa das avaliações foi de 0,75. Um terceiro cirurgião-dentista especialista em radiologia odontológica era consultado nos casos de divergências das classificações.

4.4.3 Análise fractal (AF)

A AF foi realizada de acordo com o método proposto por White e Rudolph (1999). As RPDs foram removidas do software Trophy DICOM 6.3.0.0 e salvas no formato tagged image file format (TIFF). Posteriormente, as RPDs foram abertas e salvas no programa Adobe Photoshop 7.0 (Adobe Systems, San José, CA) com 8-bit de profundidade de aquisição em escala de cinza e 600 dpi de resolução espacial.

Foram definidas três RIs baseadas em estudos prévios de Gollër Bulut et al. (2018) e Apolinário et al. (2016) para a análise de osso trabecular e cortical. As regiões definidas nesse estudo foram: região anterior ao forame mental, região de ângulo da mandíbula e região de osso cortical mandibular. As RI foram determinadas através do programa de domínio público *ImageJ* 1.4.3.67 (US National Institutes of Health, <http://imagej.nih.gov/ij/>). Uma RI de tamanho de 50x50 pixel para as regiões de osso trabecular da região anterior de forame mental e ângulo da mandíbula, foram selecionadas através da ferramenta retangular do programa *ImageJ*. Para a análise do osso cortical mandibular, foi selecionada a região de osso cortical da região adjacente ao forame mental até a região de terceiro molar utilizando a ferramenta poligonal do programa *ImageJ*. Não houve a inclusão de nenhuma estrutura de dente no RI selecionado, apenas a região de osso trabecular e cortical mandibular. Algumas radiografias panorâmicas, houve a sobreposição da imagem do osso hioide na região avaliada na base da mandíbula. Fizemos duas avaliações, uma avaliando a imagem pré-estabelecida da região da cortical mandibular mesmo com a sobreposição do osso hioide, em ambos os lados da mandíbula, e uma avaliação da cortical mandibular, avaliando uma região menor da cortical mandibular, estabelecida pela a visualização das radiografias panorâmicas das pacientes. A região avaliada compreendeu a cortical mandibular na região de primeiro molar a região de terceiro molar, em ambos os lados da mandíbula.

Figura 5 – Regiões de interesse (RI) utilizadas na análise fractal



Legenda: RI do tamanho de 50x50 pixel para as regiões de osso trabecular da região de ângulo da mandíbula (a), região anterior de forame mentual (b), RI anatômica selecionada a região de osso cortical da região adjacente ao forame mentual até a região de terceiro molar em ambos os lados da mandíbula (c) e RI anatômica selecionada a região de primeiro molar a região de terceiro molar (d) em ambos os lados da mandíbula.

Fonte: Imagem elaborada pela própria autora, 2020.

Para cada RI houve o recorte, duplicação, aplicação de filtro gaussiano (sigma-35), subtração da imagem original, adição de um valor cinza de 128 (threshold), binarização, erodização, dilatação, inversão e esqueletização da imagem através do programa *ImageJ*. A técnica de contagem de caixas foi aplicada utilizando a ferramenta *Fractal Box Counting* do mesmo programa. A média dos valores da AF em ambos os lados da mandíbula foi calculada para cada RI (50x50 pixels e Anatômica).

Dois cirurgiões-dentistas especialistas em radiologia odontológica foram treinados e realizaram a AF em vinte RPDs de uma população semelhante a amostra do estudo. Os índices de correlação interclasse foram acima de 0,80. Apenas um cirurgião-dentista radiologista realizou a AF final das pacientes incluídas no estudo.

4.5 Análise estatística

As análises de características do operador receptor (ROC) foram conduzidas com o software MedCalc (BVBA; Ostend, Flandres, Bélgica). Para cada índice, a área sob curva (AUC), a sensibilidade e a especificidade com seus intervalos de confiança foram determinadas. O índice de Youden foi empregado para determinar o valor do índice mensurado, que quando empregados como o discriminador de corte entre os dois grupos resultaram na combinação mais adequada de sensibilidade e especificidade.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados a seguir em formato de artigo.

5.1 Artigo

Accuracy of radiomorphometric indices and fractal dimension to evaluate bone mineral density in the use of aromatase inhibitors

Sâmila Gonçalves **Barra**¹, José Alcides Almeida **de Arruda**¹, Alessandra Figueiredo **Souza**¹, Cláudia Borges **Brasileiro**¹, Bruno Muzzi **Camargos**², Leandro Napier **Souza**¹, Marina Chaves de **Oliveira**³, Soraia **Macari**⁴, Tarcília Aparecida **Silva**¹, Lucas Guimaraes **Abreu**⁵, Ricardo Alves **Mesquita**¹

¹Department of Oral Surgery, Pathology and Clinical Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

²Bone Densitometry Center, Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

³Department of Nutrition, Nursing School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴Department of Restorative Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁵Department of Child's and Adolescent's Oral Health, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author: Dr. Sâmila Gonçalves Barra. Department of Oral Surgery, Pathology and Clinical Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas

Gerais. Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, room 3202 D. Pampulha, Belo Horizonte, MG,
Brazil. CEP: 31.270-901. E-mail: samilagbarra@gmail.com

Abstract

Purpose: To establish the accuracy of radiomorphometric indices (RI) and fractal dimension (FD) to assess bone mineral density (BMD) in the use of aromatase inhibitors (AI).

Methods: In 40 postmenopausal women who using AI, RI and FD were evaluated in digital panoramic radiography (DPR) and cone-beam computed tomography (CBCT). Participants underwent dual-energy X-ray absorptiometry and grouped into normal and low BMD. For each image parameter, the receiver operator characteristic (ROC), the area under the curve (AUC), the sensitivity and specificity with their respective confidence intervals were established.

Results: The AUC values for the DPR indices ranged from 52.6%-75.8%. The index with the highest AUC was the mandibular cortical width ([MCW]; sensitivity: 38.1%-100.0%; specificity: 36.8%-84.2%). For FD, the total trabecular index had the greatest sensitivity, while the index anterior to the mental foramen (MF) had the highest specificity. In CBCT analysis, the values of AUC ranged from 51.8%-62.0%. The indices with the highest AUC were the molar index (M, sensitivity: 18.1%-61.6%; specificity: 66.9%-98.7%) and anterior (A, sensitivity: 25.7%-70.2%; specificity: 48.8%-90.9%). The symphysis (S) index had the highest sensitivity, and the posterior (P) index presented the highest specificity. Sensitivity and specificity were reasonably obtained to computed tomography index (Inferior) [CTI (I)].

Conclusions: The MCW, FD of region of interest of the mandible angle and total mandibular in the DPR, as well as the CTI (I), M, P, and A indices in the CBCT, are helpful to identify postmenopausal women who were using AI with low BMD.

Keywords: Accuracy, Bone Mineral Density, Panoramic Radiographic, Cone Bean Computed Tomography, Aromatase inhibitors.

Introduction

Breast cancer (BC) remains an important public health issue. It has been estimated that BC has surpassed lung cancer as the first in incidence among all types of cancer in women, with 2,261,419 new cases across the world in 2020 [1]. About a third of all BC is estrogen dependent [2]. However, deprivation therapy of this hormone is established management for the disease [3]. In the postmenopausal stage, the ovaries become marginally functional or not functional, and circulating estrogens levels diminish. The synthesis of estrogen depends on the aromatization of androgens (androstenedione and testosterone) into estrogens (estrone and estradiol) synthesized in the adrenals, skin, muscle, adipose tissue, liver, and in the breast tumor itself [3].

Aromatase inhibitors (AI) are the first choice drugs in the treatment of BC and act as a selective and potent inhibitor of the aromatase enzyme and are classified by their mechanism of action and by assigned generations (first, second or third). It is responsible for stopping the conversion of steroidal hormones, thus decreasing circulating estrogen levels [4]. Residual estrogen levels are recognized as being important in maintaining bone strength, even after menopause. However, estrogen suppression harms bone, causing increased bone resorption, decreased bone mineral density (BMD), risk of osteopenia/osteoporosis, bone fragility, and increased risk of fractures, leading to severe complications to the affected woman [5].

The best known exam for analyzing and diagnosing BMD is the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and results are reported using scores. Nevertheless, the deployment of this tool routinely is unfeasible due to the high cost and lack of access of the population [6]. In this context, digital panoramic radiography (DPR) is a dental imaging exam regularly applied in the clinical practice of oral health providers. Changes in bone mass might be detected using the radiomorphometric indices (RI) in the lower

jaw, being a helpful tool for screening BMD and determining the grounds of assertive referral of affected individuals for more specific exams and therapy for osteopenia/osteoporosis [7-10]. Employing DPR, it is still possible to analyze the bone characteristics through mathematical methods, the so-called fractal dimension (FD) analysis. The latter measures the complexity of irregular structures, which provide more information that can assist in diagnosing low BMD due to changes in the trabecular bone caused by osteoporosis [6]. Meanwhile, in recent years, there has been a boost in access to cone-beam computed tomography (CBCT), particularly in dentistry, due to its low cost and advances in radiation dose reduction compared to other imaging exams, as per example computed tomography [11]. CBCT also has critical properties to measure and visualize the RI [11, 12].

Previous studies have investigated the usefulness of indices on DPR and CBCT to evaluate BMD in measurements of accuracy between those indices and DXA [13, 14]. In panoramic radiography, there are quantitative indices, such as the mandibular cortical width (MCW) in the region of the mental foramen [15]. In this exam, the FD may be employed to quantify the trabecular bone based on the region of interest (ROI) [6, 16, 17]. Moreover, qualitative data such as the mandibular cortex index (MCI), which assesses erosions in the mandibular cortex in the region between the mental foramen and the region close to the third molar, may also be analyzed [7]. Regarding CBCT, quantitative index assessments in the mental foramen region have been reported [18-20]. Since CBCT imaging can be taken in several ROI, validation of other areas is important. Also, evaluating the applicability of the exams and indices to investigate BMD in specific populations is also worth doing. However, as far as we know, only one study evaluated areas other than the mental foramen region, showing that some of these indices can identify postmenopausal women with low BMD [21].

Recently, information on mandibular indices and FD properties on panoramic radiographs of individuals using AI has been reported in the literature [22]. However, data concerning CBCT and its parameters, including its accuracy for diagnosing low BMD are barely documented thus far. Therefore, the purpose of the present accuracy study was to investigate the usefulness of the FD and RI in the DPR and RI in the CBCT for the assessment of BMD among individuals using AI, and to correlate these data with the gold standard DXA. Considering that both dental images are ancillary tools in the detection of systemic disorders, our alternative hypothesis is that FD and RI in the DPR and RI in the CBCT would have sufficient accuracy and, therefore, would be helpful for the detection of low BMD in individuals who undergo therapy with AI.

Methods

Study design, period of recruitment and ethical issues

This diagnostic test accuracy study included postmenopausal women who had BC and who were using AI (anastrozole, letrozole, or exemestane), had an indication to undertake DXA in an Outpatient Clinic at Mater Dei Hospital (Belo Horizonte, Brazil), and had been referred to the Oral and Maxillofacial Radiology Service of the School of Dentistry (Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil) with the request for dental imaging exams and dental treatment. Participants were recruited between 2018 and 2020. Participants signed an informed consent form and answered a questionnaire about their general health status. The questionnaire consisted of items on systemic conditions, medications used, time (in months) of AI use and treatments performed. Exclusion criteria were individuals with a history of other types of cancer, use of other drugs (e.g., tamoxifen), missing data and image exams with an undefined area of

evaluation. The study was approved by the Ethics Committee (#84967518.0000.5149; #84967518.0.3001.5128).

Sample size calculation

According to the sample size calculation formula to test the sensitivity/specificity of single diagnostic tests [23], the necessary sample size would be 40 to detect a difference of 20% of the presumption value of sensitivity = 70%, considering H0: sensitivity = 0.70 vs. H1: sensitivity \neq 0.70, 95% confidence interval ($\alpha = 1.96$), and 90% power ($\beta = 1.28$).

BMD assessment

BMD assessment was performed by DXA exam in all patients recruited for this study. Patients had undergone BMD assessment using the Hologic Discovery DXA System (Hologic Inc.; Bedford, MA, USA). The recommendations of the International Society for Clinical Densitometry were fully adopted. The lumbar spine regions (L1-L4) and the proximal femur (neck and total) were examined. The lowest ROI T-score between the neck and the total femur was considered for assessment of the proximal femur. The lowest T-score between the lumbar spine and the proximal femur was used for the diagnosis of the BMD. The BMD absolute values in grams per centimeter squared (g/cm^2) were compared to determine the BMD-monitored differences among the examinations of each patient. BMD was calculated using the enCORE program (version 14.1; GE Healthcare, Madison, WI, USA). Based on the DXA scores and World Health Organization (WHO) criteria [24], the participants were assigned into two groups according to the score obtained: (1) individuals with normal BMD (T-score ≥ -1) and (2)

individuals with low BMD, i.e., those with osteopenia ($-1 \leq T\text{-score} < -2.5$) and those with osteoporosis ($T\text{-score} \leq -2.5$).

Imaging acquisition

The time interval between DXA and DPR/CBCT was no longer than two weeks. DPR and CBCT images were obtained using the same equipment (KODAK 9000C 3D[®] system; Kodak Dental Systems, Carestream Dental LLC, Atlanta, GA, USA), with a tube voltage of 70 kVp, a tube current of 10 mA, and a scan time of 20 s. A trained operator conducted the examinations. Images were saved in JPG format with a resolution of 264 dpi and evaluated using Adobe Photoshop 7.0 (Adobe Systems; San Jose, CA, USA) with a standardized image increase of 66.6%. CBCT images were obtained using a 200 μm voxel size, 50 mm diameter \times 37 mm height field of view, 72 kVp tube voltage, 10 mA tube current, and 32.40 s scan time. Digital Imaging and Communications in Medicine files were processed using the panoramic cutting curve function in Imaging Studio 3.2[®] (Anne Solutions; São Paulo, SP, Brazil). Analyses of all images were carried out on a single LG 15' monitor (LG Electronics; Taubaté, SP, Brazil) at night in a room with dimmed light.

Measurements of RI

The RI used to evaluate the individuals in the DPR exams were mandibular cortical index (MCI; **Supplementary Figure 1**), with which the inferior cortical bone was visualized in the region of the mental foramen until the region of the third molar and was employed for the classification of the MCI as C1, C2 or C3 [7]. The MCW (**Supplementary Figure 2**), with which a vertical line from the mental foramen was drawn and the MCW was measured by this line, on both sides of the cortical bone and the

mean value was defined [15]. FD (**Supplementary Figure 3**), with which three mandible areas were analyzed to assess the trabecular and cortical bone, according to previously published methods [22, 25]. A square size of 50×50 pixels was defined for the trabecular bone, i.e., in the anterior region of the mental foramen and the angle of the mandible. Anatomic ROI was defined in the area of cortical bone between the mental foramen until the third molar region. Considering that there could be hyoid bone image overlapping in some individuals, two anatomical ROI measurements were performed; the first area of the hyoid bone was included and the second was used to remove the overlapping area. The total trabecular FD was calculated for each patient by mean of the mandible angle and the anterior region of mental foramen FD. List commands of the ImageJ 1.4.3.67 (<https://rsbweb.nih.gov/ij>) were used to predetermine ROI selection automatically. The list commands in the sequential form included set tool (“polygon”) with which a rectangle of each area was made with a manual choice of the coordinates (x, y) and was evaluated in the DPR and ROI standardization (width = 50, height = 50 in pixels scale). The anatomical ROI of the right and left mandibular cortical bone was selected with the polygonal tool of ImageJ. Images were processed using ImageJ as per the method published elsewhere [16].

The RI used to evaluate the individuals through the CBCT exams (**Supplementary Figure 4**) were the posterior (P), molar (M), anterior (A), and symphysis (S) indices, which were measured in cross-sectional images of the mandible by using slice thicknesses of 1 mm with interslice intervals of 1 mm based on our previous study [21]. Also, the indices computed tomography mandibular index (CTMI), computed tomography index (Inferior) [CTI (I)] and computed tomography index (Superior) [CTI (S)] were measured bilaterally in the cross-sectional image, where the mental foramen

was better visualized [20]. A trained oral and maxillofacial radiologist performed the measurements as previously described [21].

Statistical analysis

Receiver operator characteristic (ROC) analyses were conducted with the software MedCalc (BVBA; Ostend, Flanders, Belgium). For each index, the area under the curve (AUC), the sensitivity and the specificity with their confidence intervals were determined. The Youden index was employed to determine the value of the index test measuring the indices, which when employed as the cutoff discriminator between the two groups resulted in the most appropriate combination of sensitivity and specificity.

Results

Among the 41 postmenopausal women using AI who were assessed regarding eligibility, 40 were included and evaluated. The mean age of these participants was 61.6 \pm 10.5 years.

For MCI in DPR, the AUC was 55.3% (38.7% - 71.0%). Sensitivity was 100.0% (83.9% - 100.0%) and specificity was 10.5% (1.3% - 33.1%). Among the other RI in DPR, the AUC values ranged between 52.6% and 75.8%. The MCW revealed the highest AUC. Sensitivity ranged between 38.1% and 100.0% and specificity between 36.8% and 84.2%. In the FD, the total trabecular index had the highest sensitivity and the anterior to the mental foramen index had the highest specificity. The cutoff point values to discriminate between individuals with normal BMD and individuals with low BMD ranged between 1.12 and 3.25 (**Table 1; Figure 1**).

Regarding the RI in the CBCT, the AUC values ranged between 51.8% and 62.0%. The index with the highest AUC was the M index. Sensitivity ranged between

9.5% and 85.7%, while specificity ranged between 36.8% and 89.5%. The S index had the highest sensitivity, and the P index had the highest specificity. The cutoff point values to discriminate between individuals with normal BMD and individuals with low BMD ranged between 0.24 and 3.80 (**Table 2; Figure 2**).

Discussion

Attention has been closely paid to the magnitude of bone loss related to standard treatments for BC, such as AI in postmenopausal women, since osteoporosis and fragility fractures have been documented [26]. Evidence supports that the antiestrogenic effects of AI decrease BMD and it is one of the main side effects of these affected individuals who were using AI [27]. As diagnostic accuracy studies are important to guide and select screening tests for a population, in the present study, RI and FD, through DPR and CBCT, were deployed to assess BMD in postmenopausal women using AI.

This study demonstrated that the RI and FD proposals of DPR and CBCT might be additional tools to detect low BMD in individuals using AI. DPR and CBCT are frequently requested in daily clinical practice, and the index applied in these imaging exams have been shown to be economical and reliable tools for screening individuals with low BMD [28-30]. In particular, those using AI need dental treatment and non-invasive, easy-to-apply methods may provide helpful information about bone changes and serve as an aid in the treatment plan for clinicians. Although a systematic review unveiled that data such as MCI through panoramic radiography can be recommended to screen early loss of BMD in women over 30 years; however, MCI did not appear to be a viable tool for detecting osteopenia/osteoporosis [29]. Moreover, former studies have investigated the capability of CBCT images to identify individuals with BMD [21, 31]. Barra et al. [21] evaluated the RI in the CBCT to assess BMD in postmenopausal women and found

that the new M and P index proved helpful in identifying low BMD. These studies, however, indicate that linear measurements of the inferior mandibular cortex were lower in individuals with osteoporosis, indicating that RI through CBCT should be a promising tool to identify individuals with low BMD [21, 31]. Along this line, Leite et al. [32] tested the correlations of seven panoramic RI with the mineral densities of the lumbar spine and hip bone to investigate the accuracy of these registers in an attempt to predict osteoporosis. The most accurate indices for predicting women with low BMD were the mental index and qualitative measures of the MCI and the visual estimate of cortical width [32]. Conversely, diagnostic thresholds for MCW and clinical risk index can be chosen to provide the combination of sensitivity and specificity that is more suitable for detecting osteoporosis in women [33].

Considering the records evaluated in the DPR of the current study, the MCW demonstrated the ability to indicate individuals with low BMD. However, MCW higher than 4 mm was reported in healthy individuals, while women with low BMD had mean values less than 3 mm [8, 17, 34]. Diagnostic accuracy studies investigating RI show that MCW is one of the indices that most predict women with low BMD [32, 33]. It has been reported that women with MCW <3.15 should be referred for osteoporosis assessments [32]. Meanwhile, the lowest cutoff value of 3 mm was easier to identify the lowest BMD, as well as the 4.5 mm value to identify healthy patients [29]. Herein, the MCW analysis revealed good values for sensitivity (81.0%), specificity (63.2%), and AUC (75.8%), showing that the MCW provided better results for identifying individuals with low BMD. Accordingly, the MCW cutoff point between groups was 3.25 mm [8, 17, 25, 29, 32]. Regarding individuals using AI, although a recent study was a pioneer in the investigation of RI in this group, no significant difference was found between control patients and those using medication. It is noteworthy that the mean values found were above 4 mm for both

groups, but individuals undergoing treatment had a mean value lower than that of the group of healthy individuals [22].

Since the last decades, FD analysis has been widely employed in dental images, mainly for bone evaluations [30, 35, 36]. Panoramic and periapical radiographs are the exams most used in investigations with FD purposes. Furthermore, some studies on FD were also carried out with CBCT data; however, FD analysis results can be compromised due to CBCT image resolution and data compression [18, 37, 38]. In this study with the evaluation of the FD in the DPR, we noticed that the mandible angle and the total trabecular ROI showed good sensitivity values (95.2% in the mandible angle and 100% in the total trabecular), but low specificity (42.1% in the mandible angle and 36.8% in the total trabecular). However, both ROI had acceptable values regarding AUC, i.e., 67.5% and 70.2%, respectively. The cutoff values of the two ROI were very similar (1.26 and 1.21, respectively), showing that both can identify individuals with low BMD. In the study by Göller Bulut et al. [22], the angle region showed a significant difference and presented the lowest FD value concerning the other ROI. By contrast, the anterior region to the mental foramen, which obtained a significant value, did not present the exceptional values to identify low BMD. In fact, the ROI relationship can be explained by the different samples and study designs employed in the studies. While the study mentioned above [22] evaluated healthy patients and patients using AI, our study evaluated patients who were treated with AI, separating them into groups regarding the result of DXA. Overall, individuals have normal BMD, even when using AI, and may present alterations in the bone trabeculate. This result can be compared with the mean values found in our study as well [22].

Previous studies have shown that individuals with alterations in the BMD have thinner and less dense trabecular and, consequently, lower FD values [35, 39]. In addition,

we performed a diagnostic accuracy test to present the results, which Göller Bulut et al. [22] failed. It is known that in some DPR, the image of the hyoid bone overlaps the mandibular cortical region. The area of the cortical region was measured with and without hyoid bone image overlap. To investigate the region without hyoid bone, we analyzed in a posterior region of the cortical bone, after the mental foramen region. Image overlay was evaluated as described in the literature, from the mental foramen region to the region close to the third molars [25]. Nonetheless, the two assessments had very similar specificity and sensitivity. When evaluating the cortical region, the results showed that the use of the hyoid bone overlapping area does not seem to interfere in screening individuals with low BMD.

In diagnostic accuracy studies investigating RI, MCI was recommended for screening for low BMD [6, 29]. It was documented that the MCI had 80% sensitivity and about 60% specificity to identify women with osteopenia [29]. However, patients with osteoporosis have results of specificity higher than sensitivity; therefore, the recommendation as a screening method for this condition should be cautious [29]. In our study, we evaluated the MCI and found AUC of 55.3% (38.7% - 71.0%), similar to other studies that showed higher sensitivity of 100.0% (83.9% - 100.0%) and lower specificity of 10.5% (1.3% - 33.1%) [29]. Therefore, it is not indicated for screening patients with low BMD. Visual analysis of the MCI, especially concerning C2 classification, results in lower reproducibility of the findings and may increase observational disagreements [19, 40]. Some studies [13, 41] found sufficient consensus, but one report did not reach sufficient consensus [40]. In cases of cortical classified as C3 in DPR, we believed that patients should be referred for medical evaluation due to low BMD.

Accumulating scientific evidence suggests that RI on CBCT is a promising tool to detect individuals with low BMD [31]. Herein, the CTI (I) showed the best sensitivity

and specificity (71.4% and 47.4%, respectively) and had the best AUC (55.5%), with the cutoff point of 0.32. Linear measurements of the inferior mandibular cortex showed lower in individuals with osteoporosis. Nonetheless, few studies analyze RI through CBCT [18-20]. For instance, Koh and Kim [18] were the first to assess CBCT as a predictor of low BMD. They evaluated a group of normal women and another group of osteoporotic women, and the authors found a significant difference in CTI (I) and CTI (S) but found no significant difference in CTMI, although they found the lowest mean value in the osteoporosis group. Mostafa et al. [19] also evaluated only women with a normal densitometric diagnosis and with osteoporosis and found significant differences in CTMI and CTI. Likewise, Güngör et al. [42] assessed patients with osteopenia and demonstrated that measurements in the osteoporosis group were lower than in the osteopenia and normal groups but found no difference between the osteopenia and normal groups. Brasileiro et al. [20] also evaluated normal women with osteopenia and osteoporosis and found no significant difference only in the CTI (I) between the normal and osteopenia groups. However, the difference in the way the groups were allocated may explain the discrepancy in the study results.

Regarding the additional records of CBCT, only Barra et al. [21] evaluated the CBCT parameters such as P, M, A, and S. The M and P indices proved to be the best to identify individuals with low BMD. The M and P index showed sensitivity (75.9% for both) and specificity (68.7% and 62.5%, respectively) and the best values in AUC (0.740 and 0.693, respectively) with a cutoff point of 2.64 mm for M index and 2.84 mm for P index [21]. In this study, the M and P indices had greater specificity (89.5% for both) and lower sensitivity (38.1% and 33.3%, respectively) compared to the study mentioned above [21]. Accordingly, the values of AUC were 62.0% and 60.4%, with cutoff points of 2.90 mm for the M index and 2.74 mm for the P index [21]. Otherwise, there was a

contradiction with the A index. In the Barra et al. [21] study, this index did not reveal good values, whereas, in our study, it had a sensitivity of 47.7% and specificity of 73.7% with an AUC of 61.0% and cutoff point of 3.80. This discrepancy may be expected due to the difference in the sample investigated in the two studies, but the eventual application of the A index in BMD assessment is important.

This study has strengths and limitations. First, although we are in line with the calculated sample size, due to the rarity of this group of diseases, they were studied in a single center. Second, no comparator group was enclosed in this study; therefore, we have a one-sided perspective. This group of patients use polypharmacy since the diagnosis of BC, other variables may influence bone parameters, and this should not be ruled out. Finally, this study indicates a new perspective concerning BMD parameters through DPR and CBCT to distinguish patients with low BMD from postmenopausal women who were using AI.

In summary, the MCW, FD of mandible angle and total trabecular ROI in DPR and the CTI (I), M, P, and A indices in the CBCT were shown to distinguish individuals with low BMD. Cutoff point values for these indices may assist clinicians to investigate those with low BMD, particularly postmenopausal women using AI.

Acknowledgements: This study was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Finance Code 001), Brazil. S.G.B. and J.A.A.A. are recipients of fellowships. We also thank Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (#305493/2018-3; #435644/2018-1; #404710/2018-2; #310797/2019-5; #302157/2017-4) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, #APQ-03166-17). T.A.S., L.G.A., and R.A.M. are research fellows of CNPq.

Author contributions: All authors contributed to study conception and design. Material preparation and analysis were performed by SGB, JAAA, CBB, SM, AFS, BMC, LGA, and RAM. The first draft of the manuscript was written by SGB, TAS, LNS, MCO, and RAM and all authors commented on preceding versions of the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: This study was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (#305493/2018-3; #435644/2018-1; #404710/2018-2; #310797/2019-5; #302157/2017-4) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, #APQ-03166-17).

Data availability: The data sets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: This study was conducted with approval from the Institutional Review Board at each service (#84967518.0000.5149; #84967518.0.3001.5128). All procedures in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM (2002) An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 95(9):2006-2016. <https://doi.org/10.1002/cncr.10908>
3. Patani N, Martin LA (2014) Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 382(1):683-694. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.038>
4. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J (2009) Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD003370. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub3>
5. Khalid AB, Krum SA (2016) Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone* 87:130-135. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.016>
6. Leite AF, de Souza Figueiredo PT, Caracas H, Sindeaux R, Guimarães ATB, Lazarte L et al (2015) Systematic review with hierarchical clustering analysis for the fractal dimension in assessment of skeletal bone mineral density using dental radiographs. *Oral Radiol* 31:1-13. <https://doi.org/10.1007/s11282-014-0188-y>
7. Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H (1994) Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 102(1):68-72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1994.tb01156.x>

8. Sindeaux R, Figueiredo PT, de Melo NS, Guimarães AT, Lazarte L, Pereira FB et al (2014) Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas* 77(2):142-148. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.011>
9. Camargo AJ, Cortes ARG, Aoki EM, Baladi MG, Arita ES, Watanabe PCA (2017) Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. *Braz J Oral Sci* 15(2):131-136. <https://doi.org/10.20396/bjos.v15i2.8648764>
10. Johanen A, Jonasson G, Lund H, Bernhardsson S, Hagman J, Hange D et al (2021) Trabecular bone patterns as a fracture risk predictor: a systematic review. *Acta Odontol Scand* 1-10. <https://doi.org/10.1080/00016357.2021.1886322>.
11. Gaêta-Araujo H, Alzoubi T, Vasconcelos KF, Orhan K, Pauwels R, Casselman JW et al (2020) Cone beam computed tomography in dentomaxillofacial radiology: a two-decade overview. *Dentomaxillofac Radiol* 49(8):20200145. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20200145>
12. Nemtoi A, Czink C, Haba D, Gahleitner A (2013) Cone beam CT: a current overview of devices. *Dentomaxillofac Radiol* 42(8):20120443. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20120443>
13. Kato CN, Tavares NP, Barra SG, Amaral TM, Brasileiro CB, Abreu LG et al (2019) Digital panoramic radiography and cone-beam CT as ancillary tools to detect low bone mineral density in post-menopausal women. *Dentomaxillofac Radiol* 48(2):20180254. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180254>
14. de Castro JGK, Carvalho BF, de Melo NS, de Souza Figueiredo PT, Moreira-Mesquita CR, de Faria Vasconcelos K et al (2020) A new cone-beam computed tomography-driven index for osteoporosis prediction. *Clin Oral Investig* 24(9):3193-3202. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03193-4>

15. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H (1997) Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol* 26(2):95-100. <https://doi.org/10.1038/sj.dmfr.4600215>
16. White SC, Rudolph DJ (1999) Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88(5):628-635. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70097-1](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70097-1)
17. Yaşar F, Akgünlü F (2006) The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 35(1):1-9. <https://doi.org/10.1259/dmfr/97652136>
18. Koh KJ, Kim KA (2011) Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging Sci Dent* 41(3):101-106. <https://doi.org/10.5624/isd.2011.41.3.101>
19. Mostafa RA, Arnout EA, Abo El-Fotouh MM (2016) Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofac Radiol* 45(7):20160212. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20160212>
20. Brasileiro CB, Chalub LLLFH, Abreu MHNG, Barreiros ID, Amaral TMP, Kakehasi AM et al (2017) Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Osteoporos* 12(1):26. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0314-7>
21. Barra SG, Gomes IP, Amaral TMP, Brasileiro CB, Abreu LG, Mesquita RA (2021) New mandibular indices in cone beam computed tomography to identify low bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 131(3):347-355. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.07.016>

22. Göller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H (2018) Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol* 91(1091):20180442. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180442>
23. Hajian-Tilaki K (2014) Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform* 48:193-204. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.02.013>
24. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. Brussels: World Health Organization, 2007. <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
25. Yasar F, Akgunlu F (2008) Evaluating mandibular cortical index quantitatively. *Eur J Dent* 2(4):283-290.
26. Shapiro CL (2020) Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. *Cancers (Basel)* 12(11):3094. <https://doi.org/10.3390/cancers12113094>.
27. Miyashita H, Satoi S, Kuno T, Cruz C, Malamud S, Kim SM (2020) Bone modifying agents for bone loss in patients with aromatase inhibitor as adjuvant treatment for breast cancer; insights from a network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 181(2):279-289. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05640-3>
28. Pachêco-Pereira C, Almeida FT, Chavda S, Major PW, Leite A, Guerra ENS (2019) Dental imaging of trabecular bone structure for systemic disorder screening: A systematic review. *Oral Dis* 25(4):1009-1026. <https://doi.org/10.1111/odi.12950>
29. Kinalski MA, Boscato N, Damian MF (2020) The accuracy of panoramic radiography as a screening of bone mineral density in women: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 49(2):20190149. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190149>
30. Franciotti R, Moharrami M, Quaranta A, Bizzoca ME, Piattelli A, Aprile G et al (2021) Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic

review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 32(6):1041-1052.
<https://doi.org/10.1007/s00198-021-05852-3>

31. Guerra ENS, Almeida FT, Bezerra FV, Figueiredo PTDS, Silva MAG, De Luca Canto G et al (2017) Capability of CBCT to identify patients with low bone mineral density: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 46(8):20160475.
<https://doi.org/10.1259/dmfr.20160475>

32. Leite AF, Figueiredo PT, Guia CM, Melo NS, de Paula AP (2010) Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(3):449-56. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.028>

33. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al (2007) Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. *Bone* 40(1):223-229. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.07.025>

34. Yasar F, Apaydin B, Yilmaz HH (2012) The effects of image compression on quantitative measurements of digital panoramic radiographs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17(6):e1074-1081. <https://doi.org/10.4317/medoral.17912>

35. Magat G, Ozcan Sener S (2019) Evaluation of trabecular pattern of mandible using fractal dimension, bone area fraction, and gray scale value: comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiography. *Oral Radiol* 35(1):35-42. <https://doi.org/10.1007/s11282-018-0316-1>

36. Horner K, Devlin H (1998) The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *J Dent* 26(4):337-343. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(97\)00020-1](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(97)00020-1)

37. Taguchi A, Suei Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Ohtaki M (1996) Usefulness of panoramic radiography in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis in women. Width and morphology of inferior cortex of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 25(5):263-267. <https://doi.org/10.1259/dmfr.25.5.9161180>
38. Jowitt N, MacFarlane T, Devlin H, Klemetti E, Horner K (1999) The reproducibility of the mandibular cortical index. *Dentomaxillofac Radiol* 28(3):141-144. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600427>
39. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M, Tanimoto K et al (2003) Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners' diagnostic performance. *Osteoporos Int* 14(8):659-664. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1419-y>
40. Halling A, Persson GR, Berglund J, Johansson O, Renvert S (2005) Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurements in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly. *Osteoporos Int* 16(8):999-1003. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1796-x>
41. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ (2017) Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123(3):382-391. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.005>
42. Güngör E, Yildirim D, Çevik R (2016) Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Oral Sci* 58(2):185-194. <https://doi.org/10.2334/josnusd.15-0609>

Figure legends

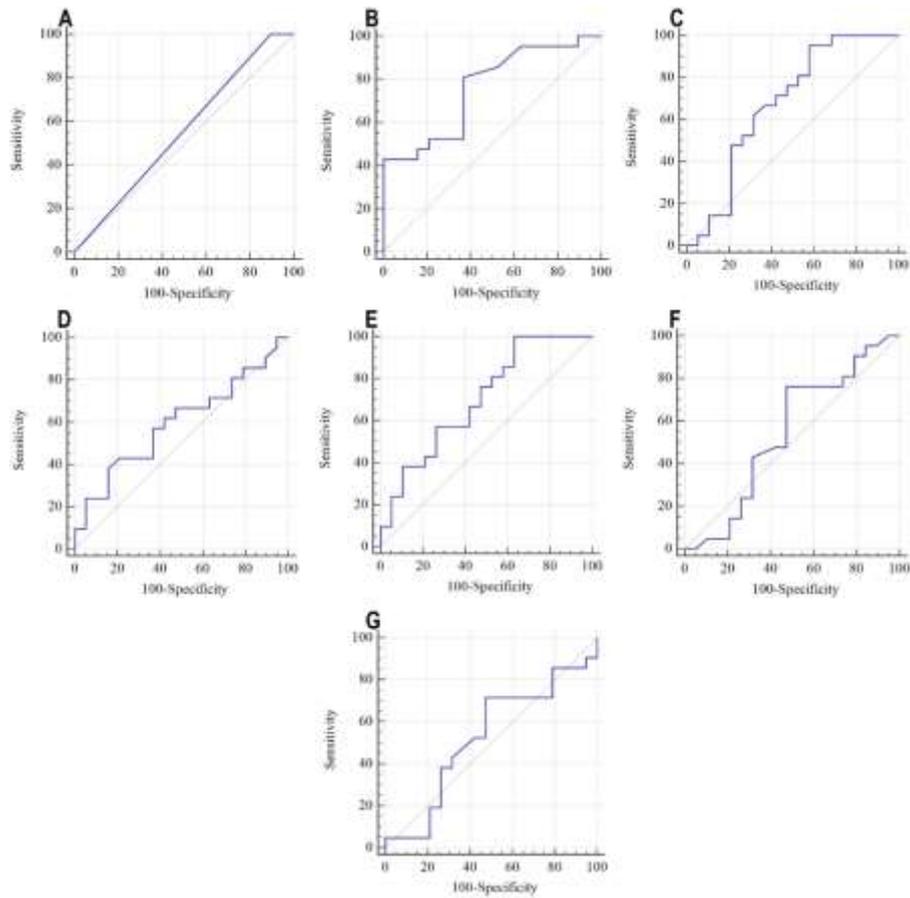


Figure 1. Graphics representing the receiver operator characteristic (ROC) of the mandibular cortical index (A), mandibular cortical width (B), the fractal dimension of the mandible angle (C), anterior to the mental foramen (D), total trabecular (E), cortical bone with hyoid bone (F), and cortical bone without hyoid bone (G).

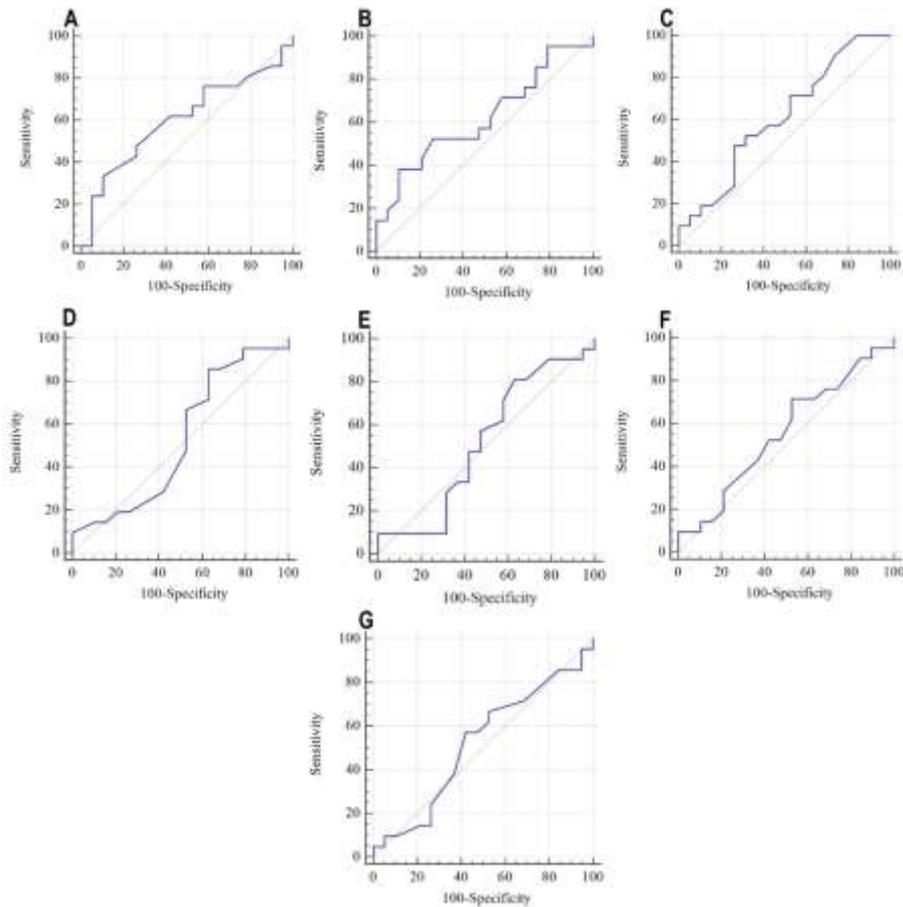
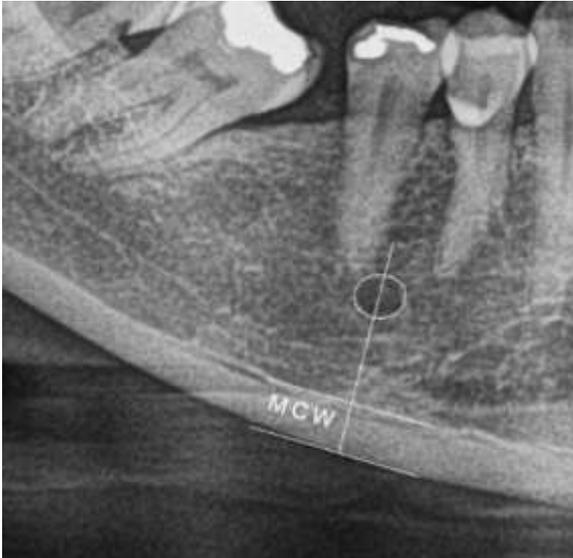


Figure 2. Graphics representing the receiver operator characteristic (ROC) of the posterior (A), molar (B), anterior (C), symphysis (D), computed tomography mandibular index (E), computed tomography index inferior (F), and computed tomography index superior (G).



Supplementary Figure 1. The mandibular cortical index (MCI) is visualized from the region of the mental foramen to the third molar region. (A) Mandibular cortical bone without erosion, when the cortical endosteal margin was normal on both sides, is classified as C1. (B) Mandibular cortical bone with erosions in the superficial portion, when semilunar defects occur

in the endosteal margin on one or both sides, is classified as C2. (C) A porous mandibular cortical bone, when more than two-thirds of the height of the mandibular cortex has been affected, is classified as C3.

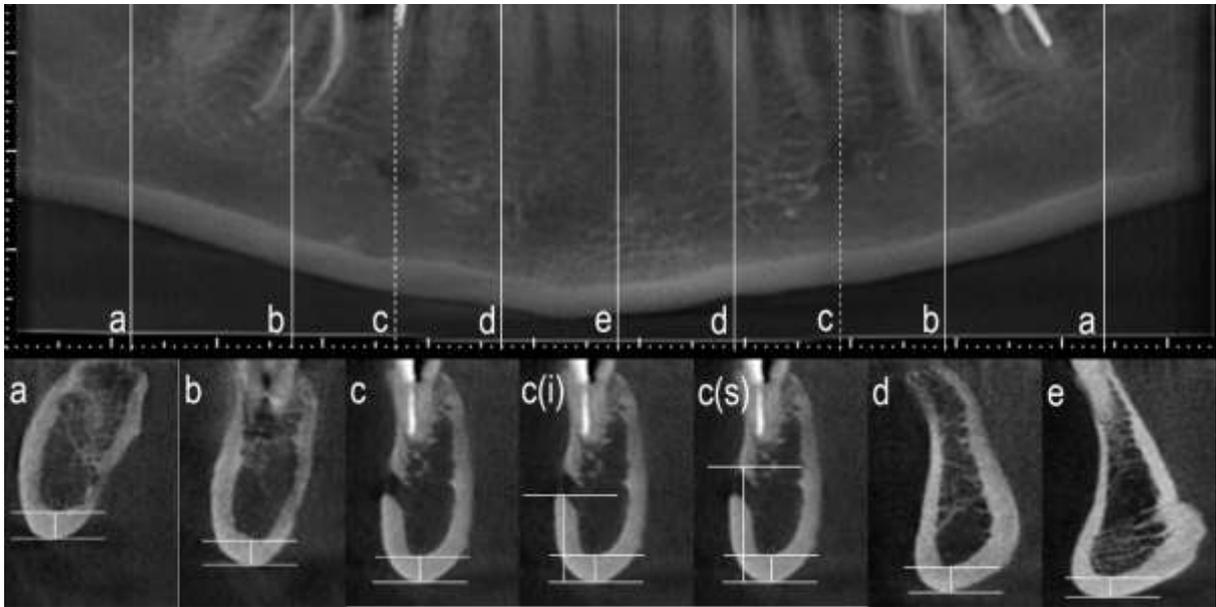


Supplementary Figure 2. The vertical line measured mandibular cortical width (MCW) in the region of the mental foramen.



Supplementary Figure 3. Regions of interest (ROI) used in the fractal dimension. ROI of 50×50 pixels were selected on the trabecular bone of the mandibular angle (A), anterior regions of the premolars (B), and an anatomical ROI was drawn on the mandibular cortical bone with

an overlapping image of the hyoid bone (C) and an anatomical ROI in the mandibular cortical bone without an overlapping image of the hyoid bone (D).



Supplementary Figure 4. Radiometric indices in cone-beam computed tomography. **a.** Posterior index (P): was the thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible 25 mm posterior to the cross-sectional image through the mental foramen. **b.** Molar index (M): was the thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible 10 mm posterior to the cross-sectional image through the mental foramen. **c.** The computed tomography mandibular index (CTMI): was the inferior cortical width of the mandible. **c(I).** The computed tomography index (Inferior) [CTI (I)]: was the ratio of the inferior cortical width to the distance from the inferior margin of the mental foramen to the inferior border of the mandible. **c(S).** The computed tomography index (Superior) [CTI (S)]: was the ratio of the inferior cortical width to the distance from the superior margin of the mental foramen to the inferior border of the mandible. **d.** Anterior index (A): was the thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible 10 mm anterior to the cross-sectional image through the mental foramen. **e.** The Symphysis index (S): was the thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible equidistant from the centers of the right and left mental foramen.

Tables

Table 1. Evaluation of area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, Youden index, and cutoff point of the radiomorphometric indices (RI) in digital panoramic radiography (DPR)

RI in DPR	Region of interest	AUC (95% CI) %	Sensitivity (95% CI) %	Specificity (95% CI) %	Youden index	Cutoff point
Mandibular cortical width		75.8 (59.7-87.9)	81.0 (58.1-94.6)	63.2 (38.4-83.7)	0.441	3.25
Fractal dimension						
Mandible angle	50×50	67.5 (50.9-81.5)	95.2 (76.2-99.9)	42.1 (20.3-66.5)	0.373	1.26
Anterior to the mental foramen	50×50	59.6 (43.0-74.8)	38.1 (18.1-61.6)	84.2 (60.4-96.6)	0.223	1.12
Total trabecular	50×50	70.2 (53.7-83.6)	100.0 (83.9-100.0)	36.8 (16.3-61.6)	0.368	1.21
Cortical bone with hyoid bone	Anatomic	54.4 (37.9-70.2)	76.2 (52.8-91.8)	52.6 (28.9-75.6)	0.288	1.30
Cortical bone without hyoid bone	Anatomic	52.6 (36.3-68.6)	71.4 (47.8-88.7)	52.6 (28.9-75.6)	0.240	1.28

CI, confidence interval.

Table 2. Evaluation of area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, Youden index and cutoff point of the radiomorphometric indices (RI) in cone-beam computed tomography (CBCT)

RI in CBCT	AUC (95% CI) %	Sensitivity (95% CI) %	Specificity (95% CI) %	Youden index	Cutoff point (mm)
Posterior (P)	60.4 (43.7-75.5)	33.3 (14.6-57.0)	89.5 (66.9-98.7)	0.228	2.74
Molar (M)	62.0 (45.3-76.9)	38.1 (18.1-61.6)	89.5 (66.9-98.7)	0.275	2.90
Anterior (A)	61.0 (44.3-76.0)	47.6 (25.7-70.2)	73.7 (48.8-90.9)	0.213	3.80
Symphysis (S)	52.8 (36.4-68.7)	85.7 (63.7-97.0)	36.8 (16.3-61.6)	0.225	3.13
CTMI	51.8 (35.4-67.8)	9.5 (1.2-30.4)	68.4 (43.4-87.4)	0.220	4.43
CTI(I)	55.5 (39.0-71.2)	71.4 (47.8-88.7)	47.4 (24.4-71.1)	0.188	0.32
CTI(S)	52.0 (35.7-68.0)	57.1 (34.0-78.2)	57.9 (33.5-79.7)	0.150	0.24

CI, confidence interval; CTI(I), computed tomography index (inferior); CTI(S), computed tomography index (superior); CTMI, computed tomography mandibular index

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo tem pontos fortes e limitações. Embora que tamanho amostral esteja calculado, outros estudos são incentivados com um grupo maior de pacientes. Outra limitação é que nenhum grupo controle foi incluído neste estudo; portanto, temos uma perspectiva unilateral. Por fim, este estudo indica uma nova perspectiva em relação à utilização de índices por meio de DPR e CBCT para permitir a distinção de pacientes com baixa DMO de mulheres na pós-menopausa que usavam IA.

Os índices radiomorfométricos MCW, FD do ângulo da mandíbula e ROI trabecular total no DPR, juntamente com os índices CTI (I), M, P e A na TCFC mostraram distinção de pacientes com baixa DMO. Os valores dos pontos de corte para esses índices podem ajudar os cirurgiões dentistas na investigação e triagem de pacientes com baixa DMO, particularmente mulheres na pós-menopausa usando IA, e auxiliando-as no diagnóstico e tratamento precoce da osteoporose e sugerem que pacientes em uso de IAs requerem mais atenção durante os tratamentos odontológicos principalmente quando envolvem a questão óssea.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J.E. Advances in bone imaging for osteoporosis. **Nat Rev Endocrinol.**, v.9, p. 28-42, 2013.

ALMAN, A.C.; JOHNSON, L.R.; CALVERLEY, D.C.; GRUNWALD, G.K.; LEZOTTE, D.C.; HOKANSON J.E. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. **Osteoporos Int.**, v.23, p. 1631-1636, 2012.

AL-OKSHI, A; THEODORAKOU, C; LINDH, C. Dose optimization for assessment of periodontal structures in cone beam CT examinations. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.46, p.20160311, 2017.

ALONSO, M.B.C.C.; VASCONCELOS, T.V.; LOPES L.J.; WATANABE, P.C.A.; FREITAS, D.Q. Validation of cone-beam computed tomography as a predictor of osteoporosis using the Klemetti classification. **Braz Oral Res.**, v.30, p. S1806-83242016000100263, 2016.

AMADEI, S.U; SILVEIRA, V.A.S.; PEREIRA A.C.; CARVALHO, Y.R.; ROCHA R.F. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **J Bras Patol Med Lab.**, v.42, p.5-12, 2006.

AMORIM M.A.L.; TAKAYAMA, L.; JORGETTI, V.; PEREIRA, R.M. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. **Osteoporos Int.**, v.17, p.1494-1500, 2007.

ANDRADE, S.R.S.; SILVA M.R.S.; AMARAL W.N. Propedêutica diagnóstica da osteoporoze. Diagnostic work up of osteoporosis. **Femina.**, v.43, p.135-148, 2015.

APOLINARIO, A.C.; SINDEAUX, R.; DE SOUZA FIGUEIREDO, P.T.; GUIMARAES, A.T.; ACEVEDO, A.C.; CASTRO, L.C.; et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.45, p.20150400, 2016.

ARAÚJO, D.V.; OLIVEIRA, J.H.; BRACCO, O.L. Cost of osteoporotic hip fracture in the Brazilian private health care system. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.49, p.897-901, 2005.

ARSAN, B.; KOSE, T.E.; CENE, E.; OZCAN, I. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v.123, p.382-391, 2017.

BAKSI, B.G; FIDLER, A. Image resolution and exposure time of digital radiographs affects fractal dimension of periapical bone. **Clin Oral Investig.**, v.16, p.1507–1510, 2011.

BANDEIRA, FEC. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 10, p.86-98, 2007.

BAUM, M.; BUDZAR, A.U.; CUZICK, J.; FORBES, J.; HOUGHTON, J.H.; KLIJN, J.G.; SAHMOUD, T.; ATAC TRIALISTS' GROUP. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. **Lancet.**, v.359, p. 2131-2139, 2002.

BENHAMOU, C.L.; POUPON, S.; LESPESSAILLES, E.; LOISEAU, S.; JENNANE, R.; SIROUX, V.; OHLEY, W.; POTHUAUD, L. Fractal analysis of radiographic trabecular bone texture and bone mineral density: two complementary parameters related to osteoporotic fractures. **J Bone Miner Res.**, v.16, p.697-704, 2001.

BENSON, B.W; PRIHODA, T.J.; GLASS, B.J. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v. 71, p. 349–356, 1991.

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; WILLETT, W.C.; ORAV, E.J.; LIPS, P.; MEUNIER, P.J.; LYONS, R.A.; et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. **New England Journal of Medicine**, v.367, p.40–49,2012.

BOLLEN, A.M.; TAGUCHI, A.; HUJOEL, P.P.; HOLLENDER, L.G. Fractal dimension on dental radiographs. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.30, p.270-275. 2001.

BRANDÃO, C.M.A; CAMARGOS, B.M.; ZERBINI, C.A.; PLAPLER, P.G.; MENDONÇA, L.M.C.; ALBERGARIA, B.; et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.53, p.107-112, 2009.

BRASILEIRO, C.B.; CHALUB, L.L.F.H.; ABREU, M.H.N.G.; BARREIROS, I.D.; AMARAL, T.M.P.; KAKEHASI, A.M.; MESQUITA, R.A. Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. **Arch Osteoporos.**, v.12, p.26, 2017.

BUKSMAN, S.; VILELA, A.L.S.; PEREIRA, S.R.M.; LINO, V.S.; SANTOS, V.H. Quedas em idosos: Prevenção. Projeto diretrizes. **Brasília: Associação Médica Brasileira, Conselho federal de Medicina e Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia**; 2008. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/082.pdf> Acesso em : 15 mar. 2018.

BURKIEWICZ, J.S.; SCARPACE, S.L.; BRUCE, S.P. Denosumab in Osteoporosis and Oncology. **Ann Pharmacother.**, v.43, p.1445-1455, 2009.

BUZDAR, A.U.; ROBERTSON, J.F.; EIERMANN, W.; NABHOLTZ, J.M. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. **Cancer.**,v.95, p.20006-2016, 2002.

ÇAKUR, B.; DAGISTAN, S.; ŞAHIN, A.; HARORLI, A.; YILMAZ, A. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.38, p.255–261, 2009.

CAKUR, B.; SAHIN, A.; DAGISTAN, S.; et al. Dental panoramic radiography in the diagnosis of osteoporosis. **J Int Med Res**, v.36, n.4, p.792-799, 2008.

CALCIOLARI, E.; DONOS, N.; PARK, J.C.; PETRIE, A.; MARDAS, N. Panoramic measures for oral bone mass in detecting osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. **J Dent Res.**, v.94, p.17S–27, 2015.

CAMARGO, A.J.; CORTES, A.R.G.; AOKI, E.M.; BALADI, M.G.; ARITA, E.S.; WATANABE, P.C.A. Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. **Braz. J. Oral Sci.**, v.15, p.131–136, 2016.

CARVALHO, C.M.; FONSECA, C.C.; PEDROSA, J.I. Educação para a saúde em osteoporose com idosos de um programa universitário: repercussões. **Cad. Saude Publica [online]**, v.20, p.719-726, 2004.

CHENG, A.; DALY, C.G.; LOGAN, R.M.; STEIN, B.; GOSS, A.N. Alveolar bone and the bisphosphonates. **Aust Dental J.**, v.54, p.S51–S61, 2009.

CONFAVREUX, C.B.; FONTANA, A.; GUASTALLA, J.P.; MUNOZ, F.; BRUN, J.; DELMAS, P.D. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. **Bone.**, v.41, p.346-352, 2007.

DE MOLON, R.S., DE PAULA, W.N.; SPIN-NETO, R.; VERZOLA, M.H.A.; TOSONI, G.M.; COMELLI LIA, R.C.; et al. Correlation of fractal dimension with histomorphometry in maxillary sinus lifting using autogenous bone graft. **Braz Dent J.** v.26, p.11-18, 2015.

DEMIRBAS, A.K.; ERGUN, S.; GUNERI, P.; AKTENER, B.O.; BOYACIOGLU, H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.106, p. e41-8, 2008.

DEVLIN, H.; HORNER, K. Mandibular Radiomorphometric Indices in the Diagnosis of Reduced Skeletal Bone Mineral Density. **Osteoporos Int.**, v.13, p.373–378, 2002.

DRAKE, M.T.; CLARKE, B.L.; LEWIECKI, E.M. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. **Clin Ther.**, v.37, p.1837-1850, 2015.

EASTELL, R.; HANNON, R.A.; CUZICK, J.; DOWSETT, M.; CLACK, G.; ADAMS, J.E. Effect of an Aromatase Inhibitor on BMD and Bone Turnover Markers: 2-Year Results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial (18233230). **J Bone Miner Res.**, v.21, p.1215-1223, 2006.

ECKSTEIN, F.; MATSUURA, M.; KUHN, V.; PRIEMEL, M.; MÜLLER, R.; LINK, T.M.; et al. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. **J Bone Miner Res.**, v.22, p.817-824, 2007.

EGAN, M.; JAGLAL, S.; BYRNE, K.; WELLS, J.; STOLEE, P.; Factors associated with a second hip fracture: a systematic review. **Clin Rehabil.**, v.22, p.272–282, 2007.

FAN, Y.; PEH, W. Radiology of Osteoporosis: Old and New Findings. **Semin Musculoskelet Radiol.**, v.20, p.235–245, 2006.

FEHÉRVÁRI, M.; SARKADI, H.; KREPUSKA, M.; SÓTONYI, P.; ACSÁDY, G.; ENTZ, L.; et al. Bone mineral density is associated with site-specific atherosclerosis in patients with severe peripheral artery disease. **Calcif Tissue Int.**, v.93, p.55-61, 2013.

FRAZÃO, P.; NAVEIRA, M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. **Rev Bras Epidemiol.**, v.8, p.208-214, 2008.

GANNAGE-YARED, M-H.; FARES, F.; SEMAAN, M.; KHALIFE, S.; JAMBART, S. Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.64, p.652–658, 2006.

GHAZI, M.; ROUX, C. Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. Best practice & research. **Clin Rheumatol.**, v.23, p.805-811, 2003.

GILLESPIE, M.T. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. **Arthritis Res Ther.**, v 9, p.103, 2007.

GÖLLER BULUT, D.; BAYRAK, S.; UYETURK, U.; ANKARALI, H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. **Br J Radiol.**, v.91, p.20180442, 2018.

GOSS, P.E.; STRASSER, K. Aromatase Inhibitors in the Treatment and Prevention of Breast Cancer. **J Clin Oncol.**, v.19, p.881-894, 2001.

GUGLIELMI, G.; DAMILAKIS, J.; SOLOMOU, G.; BAZZOCCHI, A. Quality assurance of imaging techniques used in the clinical management of osteoporosis. **Radiol Med.**, v.117, p.1347-1354, 2012.

GUNGOR, E.; YILDIRIM, D.; CEVIK, R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. **J Oral Sci.**, v.58, p.185-194, 2016.

HAIRE, T.J.; HODGSKINSON, R.; GANNEY, P.S.; LANGTON, C.M. A comparison of porosity, fabric and fractal dimension as predictors of the Young's modulus of equine cancellous bone. **Med Eng Phys.**, v.20, p.588-593, 1998.

HALLING, A.; PERSSON, G.R.; BERGLUND, J.; JOHANSSON, O.; RENVERT, S. Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurements in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly. **Osteoporos Int.** v.16, p.999-1003, 2005.

HASTAR, E.; YILMAZ, H.H.; ORHAN, H. Evaluation of mental index, mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. **Eur J Dent.**,v.5, p.60-67, 2011.

HÄUSSLER, B.; GOTHE, H.; GÖL. D.; GLAESKE, G.; PIENKA, L.; FELSENBURG D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany – the Bone EVA Study. **Osteoporos Int.**, v.18, p.77-84, 2007.

HENRIQUES, P.S.G.; NETO, A.M.P. Association Between Tooth Loss and Bone Mineral Density in Brazilian Postmenopausal Women. **J Clin Med Res.**, v.3, p.118-123, 2011.

HOCHBERG, M.C. Recommendations for measurement of bone mineral density and identifying persons to be treated for osteoporosis. **Rheum Dis Clin North Am.**, v.32, p.681-689, 2006.

HORNER, K.; DEVLIN, H. The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. **J Dent.**, v.26, p.337-343, 1998.

HUA, Y.; NACKAERTS, O.; DUYCK, J.; MAES, F.; JACOBS, R. Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. **Clin Oral Impl Res.**, v.20, p.767-771, 2009.

HWANG, J.J.; LEE, J.H.; HAN, S.S.; KIM, Y.H.; JEONG, H.G.; CHOI, Y.J.; PARK, W. Strut analysis for osteoporosis detection model using dental panoramic radiography. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.46, p.20170006, 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Mudança Demográfica no Brasil no Início do Século XXI. Subsídios para as projeções da população.** Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf>> Acesso em: 15 mar. 2018.

INDRIDASON, O.S.; FRANZSON, L.; SIGURDSSON, G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. **Osteoporos Int.**, v.16, p.417–423, 2005.

IZZOTTI, A.; MENINI, M.; PULLIERO, A.; DINI, G.; CARTIGLIA, C.; PERA, P.; BALDI, D. Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: the role of gene-environment interaction. **J Prev Med Hyg.**, v.54, p.138-145, 2013.

JAGELAVIČIENĖ, E.; KUBILIUS, R.; KRASAUSKIENĖ, A. The relationship between panoramic radiomorphometric indices of the mandible and calcaneus bone mineral density. **Medicina (Kaunas)**., v.46, p.95-103, 2012.

JONASSON, G.; RYTHÉN, M. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair? **Clin Cosmet Investig Dent.**, v.13, p.95-103, 2016.

JOWITT, N.; MACFARLANE, T.; DEVLIN, H.; KLEMETTI, E.; HORNER, K. The reproducibility of the mandibular cortical index. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.28, p.141-144, 1999.

KALYAN, S.; WANG, J.; QUABIUS, E.S.; HUCK, J.; WILTFANG, J.; BAINES, J.F.; KABELITZ, D. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **J Transl Med.**, v.13, p.212, 2015.

KANIS, J.A.; COOPER, C.; RIZZOLI, R.; REGINSTER, J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and

management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporos Int.**, v.30, p.3–44, 2019.

KATO, C.N.; TAVARES, N.P.; BARRA, S.G.; AMARAL, T.M.; BRASILEIRO, C.B.; ABREU, L.G.; et al. Digital panoramic radiography and cone-beam CT as ancillary tools to detect low bone mineral density in postmenopausal women. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.48, p.20180254, 2019.

KATO, C.N.A.O.; BARRA, S.G.; PEREIRA, M.J.; GOMES, L.T.; AMARAL, T.M.; ABREU, L.G.; et al. Mandibular radiomorphometric parameters of women with cemento-osseous dysplasia. **Dentomaxillofac Radiol.** 2019; 20: 20190359.

KAVITHA, M.S.; PARK, S.Y.; HEO, M.S.; CHIEN, S.I. Distributional variations in the quantitative cortical and trabecular bone radiographic measurements of mandible, between male and female populations of Korea, and its utilization. **PLoS One.**, v.11, p.e0167992, 2016.

KEARNS, A.E.; KHOSLA, S.; KOSTENUIK, P.J. Receptor Activator of Nuclear Factor B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease. **Endocr Rev.**, v.29, p.155–192, 2008.

KHAN, A.A.; MORRISON, A.; HANLEY, D.A.; FELSEMBERG, D.; MCCAULEY, L.K.; et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw : A Systematic Review and International Consensus. **J Bone Miner Res.**, v.30, p.3–23, 2015.

KHOSLA, S.; ARRIGHI, H.M.; MELTON, L.; ATKINSON, E.J.; O'FALLON, W.M.; DUNSTAN, C.; RIGGS, B.L. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. **Osteoporos Int.**, v.13, p.394–399, 2002.

KIM, C.S.; KIM, E.K.; LEE, K.S.; LEE, H.K.; CHOI, Y.H.; HWANG, T.Y.; MOON, J.S. Relationship between bone mineral density, its associated physiological factors, and tooth loss in postmenopausal Korean women. **BMC Womens Health.**, v.26, p.65, 2015.

KLEMETTI, E.; KOLMAKOV, S.; KROGER, H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. **Scand J Dent Res.**, v.102, p.68-72, 1994.

KOH, K.J.; KIM, K.A. Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. **Imag Sci Dent.**, v.4, p.101-106, 2011.

KOLTA, S.; PARATTE, S.; AMPHOUX, T.; PERSONH, S.; CAMPANA, S.; SKALLI, W.; et al. Bone texture analysis of human femurs using a new device (BMA™) improves failure load prediction. **Osteoporos Int.**, v.23, p.1311-1316, 2012.

KRAUS, V.B.; FENG, S.; WANG, S.; WHITE, S.; AINSLIE, M.; BRETT, A.; HOLMES, A.; CHARLES, H.C. Trabecular morphometry by fractal signature analysis is a novel marker of osteoarthritis progression. **Arthritis Rheumatol.**, v.60, p.3711-3722, 2009.

KUDLACEK, S.; SCHNEIDER, B.; WOLOSZCZUK, W.; PIETSCHMANN, P.; WILLVONSEDER, R. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. **Bone**, v.32, p.681–686, 2003.

LACATIVA, P.G.; FARIAS, M.L. Osteoporosis and inflammation. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, v.54, p.123-132, 2010.

LASH, R.W.; NICHOLSON, J.M.; VELEZ, L.; VAN HARRISON, R.; MC-CORT, J. Diagnosis and management of osteoporosis. **Prim Care.**, v.6, p.181-198, 2009.

LAW, A.N.; BOLLEN, A.M.; CHEN, S.K. Detecting osteoporosis using dental radiographs: a comparison of four methods. **J Am Dent Assoc.**, v.127, p.1734-1742, 1996.

LEDGERTON, D.; HORNER, K.; DEVLIN, H.; WORTHINGTON, H. Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.26, p.95-100, 1997.

LEE, B.D.; WHITE, S.C. Age and trabecular features of alveolar bone associated with osteoporosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.100, 92-98, 2005.

LEITE, A.F.; DE SOUZA FIGUEIREDO, P.T.; CARACAS, H.; et al. Systematic review with hierarchical clustering analysis for the fractal dimension in assessment of skeletal bone mineral density using dental radiographs. **Oral Radiol.**, v.31, p.1-13, 2015.

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

LESPESSAILLES, E.; GADOIS, C.; KOUSIGNIAN, I.; et al. Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis: a case control multicenter study. **Osteoporos Int.**, v.19, p.1019-1028, 2008.

LESTER, J.; DODWELL, D.; MCCLOSKEY, E.; COLEMAN, R. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. **Cancer Treat Rev.**, v.31, p.115-142, 2005.

LEWIECKI, E.M.; GORDON, C.M.; BAIM, S.; LEONARD, M.B.; BISHOP, N.J.; BIANCHI, M-L.; et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. **Bone.**,v.43, p.1115-1121, 2008.

LIPTON, A.; FIZAZI, K.; STOPECK, A.T.; HENRY, D.H.; BROWN, J.E.; YARDLEY, D.A.; et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. **Eur J Cancer.**, v.48, p.3082-3092, 2012.

LOPES, A.C.F.; PEREIRA, C.S.S.; FERNANDES, F.L.; VALENTE, L.C.; VALADÃO, A.F.; ABREU, M.N.S.; MOTTA, P.G. Prevalence of gustatory changes in elderly people under chronic medication use. **Geriat Gerontol Aging.**,v.9, p.132-137, 2015.

LOPES, F.F.; LOUREIRO, F.H.F.; PEREIRA, A.F.V.; PEREIRA, A.L.A.; ALVES, C.M.C. Associação entre osteoporose e doença periodontal em mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online].**, v.30, p.379-383, 2008.

LOPES, R.; BETROUNI, N. Fractal and multifractal analysis: a review. **Med Image Anal.**, v.13, p.634-649, 2009.

LÓPEZ-LÓPEZ, J.; ESTRUGO-DEVESA, A.; JANE-SALAS, E.; AYUSO-MONTERO, R.; GÓMEZ-VAQUERO, C. Early diagnosis of osteoporosis by means of orthopantomograms and oral x-rays: a systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v.16, p.e905-13, 2016.

MAFETANO, L.R.; DE SOUZA, D.M.; PEROZINI, C.; PALLOS, D. Influência dos níveis de densitometria mineral óssea na perda óssea alveolar e parâmetros clínicos periodontais em mulheres na pós-menopausa. **Rev. AMRIGS.**, v.51, p.280-284, 2017.

MAGAT, G.; SENER, S.O. Evaluation of trabecular pattern of mandible using fractal dimension, bone area fraction, and gray scale value: comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiography. **Oral Radiol.**, v.35, p.35-42, 2019.

MAHL, C.R.W.; LICKS, R.; FONTANELLA, V.R.C. Comparação de índices morfométricos obtidos na radiografia odontológica panorâmica na identificação de indivíduos com osteoporose/osteopenia. **Radiol Bras.**, v.41, p.183-187, 2008.

MAKKER, A.; SINGH, M.M.; MISHRA, G.; SINGH, B.P.; JAIN, G.K.; JADHAV, S. Relationship between bone turnover biomarkers, mandibular bone mineral density, and systemic skeletal bone mineral density in premenopausal and postmenopausal Indian women. **Menopause.**, v.19, p.642–649, 2012.

MANHARD, M.K.; NYMAN, J.S.; DOES, M.D. Advances in imaging approaches to fracture risk evaluation. **Transl Res.**, v.181, p.1-14, 2017.

MARANDI, S; BAGHERPOUR, A.; IMANIMOUGHADDAM, M.; HATEF, M.R.; HAGHIGHI, A.R. Panoramic-Based Mandibular Indices and Bone Mineral Density of Femoral Neck and Lumbar Vertebrae in Women. **J Dent (Tehran).**, v.7, p. 98-106, 2010.

MARQUES-NETO, J.F.; LEDERMAN, R. **Osteoporose: Brasil ano 2000**. São Paulo: Limay Editora; 1995. p. 137.

MARTINI, L.A.; MOURA, E.C.; SANTOS, L.C.; MALTA, D.C.; PINHEIRO, M.M. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. **Rev Saúde Pública.**, v.43, p.107-116, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Serviços Odontológicos: Prevenção e Controle de Riscos**. Brasília, 2006. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/manual_odonto.pdf >. Acesso em: 15 mar. 2018.

MOLANDER, B.; GRÖNDAHL, H.G.; EKESTUBBE, A. Quality of film-based and digital panoramic radiography. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.33, p.32–36, 2004.

MOSTAFA, R.A.; ARNOUT, E.A.; ABO EL-FOTOUH, M.M. Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.45, p.20160212, 2016.

MOTA, L.M.H.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; PEREIRA, I.A.; FRONZA, L.S.R.; BERTOLO, M.B.; et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol. [online]**, v. 51, p. 207-219, 2015.

MUHAMMAD, A.; IBRAHIM, M.A.; ERUKAINURE, O.L.; MALAMI, I.; SANI, H.; MOHAMMED, H.A. Metabolism and toxicological implications of commonly used chemopreventive drugs against breast cancer/carcinogenesis [published online ahead of print]. **Curr Drug Metab.** 2016.

MUNDY, G.R. Osteoporosis and inflammation. **Nutr Rev.**, v.65, p.S147-S151, 2007.

MUNHOZ, L.; CORTES, A.R.G.; ARITA, E.S. Assessment of osteoporotic alterations in type 2 diabetes: a retrospective study. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.46, p.20160414, 2017.

MURAMATSU, C.; MATSUMOTO, T.; HAYASHI, T.; et al. Automated measurement of mandibular cortical width on dental panoramic radiographs. **Int J Comput Assist Radiol Surg.**, v.8, p.877-885, 2003.

NAKAMOTO, T.; TAGUCHI, A.; OHTSUKA M.; SUEI, Y.; FUJITA, M.; TANIMOTO, K.; et al. Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners' diagnostic performance. **Osteoporos Int.**, v.14, p. 659-664, 2003.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. **Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.** Washington, DC, 2010. Disponível em: <<http://nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf>> Acesso em: 15 mar. 2018.

NAVABI, N.; MOTAGHI, R.; REZAZADEH, M.; BALOOCH, H. Relationship between Two Panoramic Radiography Indices and Bone Mineral Density of Postmenopausal Women with Osteopenia and Osteoporosis. **J Dent (Shiraz)**. , v.19, p.181-188, 2008.

NOVINCE, C.M.; WARD, B.; MCCAULEY, L.K. Osteonecrosis of the Jaw : An Update and Review of Recommendations. **Cells Tissues Organs**., v.189, p.275–283, 2009.

OH, K.W.; RHEE, E.J.; LEE, W.Y.; KIM, S.W.; BAEK, K.H.; KANG, M.I.; et al. Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappaB ligand system are associated with bone metabolism in middle-aged males. **Clin Endocrinol (Oxf)**., v.62, p.92-98, 2005.

OLIVEIRA, M.L.; PEDROSA, E.F.; CRUZ, A.D.; HAITER-NETO, F.; PAULA, F.J.; WATANABE, P.C. Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. **Clin Oral Investig**., v. 17, p.1847-1853, 2013.

OSBORNE, C.; TRIPATHY, D. Aromatase inhibitors: rationale and use in breast cancer. **Annu Rev Med**., v.56, p.103-116, 2005.

PAPAMANTHOS, M.; VARITIMIDIS, S.; DAILIANA, Z.H.; KOGIA MALIZOS, K. Computer-assisted evaluation of Mandibular Cortical Width (MCW) index as an indicator of osteoporosis. **Hippokratia**., v.18, p.251-257, 2014.

PEREIRA, S.R.M. Repercussões sócio-sanitárias da “epidemia” das fraturas de fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso. 2003. **Tese (Doutorado em Envelhecimento e Saúde do Idoso) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**, 2003. Disponível em: < <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4410> >. Acesso em: 15 mar. 2015.

PINHEIRO, M.M.; CICONELLI, R.M.; MARTINI, L.A.; FERRAZ, M.B. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporos Int**., v.20, p.399-408, 2009.

PINHEIRO, M.M.; EIS, S.R. Epidemiologia de fraturas pela osteoporose no Brasil: o que temos e o que precisamos. **Arq Bras Endocrinol Metab**., v.54, p.: 164-170, 2002.

PINTO NETO, A.M.; SOARES, A.; URBANETZ, A.A.; SOUZA, C.A.C.; MOTA, A.E.; AMARAL, B; et al. Consenso brasileiro de osteoporose. **Rev Bras Rheumatol.**, v.42, p.343–354, 2002.

POTHUAUD, L.; LESPESSAILLES, E.; HARBA, R.; JENNANE, R.; ROYANT, V.; EYNARD, E.; et al. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. **Osteoporos Int.**, v. 8, p.618-625, 1998.

RADOMINSKI, S.C.; PINTO-NETO, A.M.; MARINHO, R.M.; COSTA-PAIVA, L.H.S.; PEREIRA, F.A.S.; URBANETZ, A.A.; et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Reumatol. [online]**., v.44, p.426-434, 2004.

ROBERTS, M.G.; GRAHAM, J.; DEVLIN, H. Image texture in dental panoramic radiographs as a potential biomarker of osteoporosis. **IEEE Trans Biomed Eng.**, v.60, p.2384-2392, 2013.

SAAD, F.; BROWN, J.E.; VAN POZNAK, C.; IBRAHIM, T.; STEMMER, S.M.; STOPECK, A.T.; et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. **Ann Oncol.**, v.23,p.1341-1347, 2012.

SÁNCHEZ, I.; UZCÁTEGUI, G. Fractals in dentistry. **J Dent.**, v.39, p.273-292, 2011.

SANCHEZ-MOLINA, D.; VELAZQUEZ-AMEIJIDE, J.; QUINTANA, V.; ARREGUIDALMASES, C.; CRANDALL, JR.; SUBIT, D.; et al. Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. **Med Eng Phys.**, v.35, p.576-582, 2013.

SENER, E.; CINARCIK, S.; BAKSI BG. Use of Fractal Analysis for the Discrimination of Trabecular Changes Between Individuals With Healthy Gingiva or Moderate Periodontitis. **J Periodontol.**, v.86,p.1364-1369, 2015.

SINDEAUX, R.; FIGUEIREDO, P.T.S.; DE MELO N.S.; GUIMARÃES, A.T.B.; LAZARTE, L.; PEREIRA, F.B.; et al. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. **Maturitas.**, v.77,p.142-148, 2014.

SINGH, S.V.; AGGARWAL, H.; GUPTA, V.; KUMAR, P.; TRIPATHI, A. Measurements in Mandibular Pantomographic X-rays and Relation to Skeletal Mineral Densitometric Values. **J Clin Densitom.**, v.19, n.2, p.255-261, 2016.

SZULC, P.; DELMAS, P.D. Biochemical Markers of Bone Turnover in Men. **Calcif Tissue Int.**, v.69, p.229–234, 2011.

TAGUCHI, A.; ASANO, A.; OHTSUKA, M.; NAKAMOTO, T.; SUEI, Y.; TSUDA, M.; et al. Observer performance in diagnosing osteoporosis by dental panoramic radiographs: results from the osteoporosis screening project in dentistry (OSPD). **Bone.**, v.43, p.209-213, 2008.

TAGUCHI, A.; SUEI, Y.; OHTSUKA, M.; NAKAMOTO, T.; LEE, K.; SANADA, M.; et al. Relationship between self-reported periodontal status and skeletal bone mineral density in Japanese postmenopausal women. **Menopause.**, v.12, p.144-148, 2005.

TAGUCHI, A.; SUEI, Y.; OHTSUKA, M.; OTANI, K.; TANIMOTO, K.; OHTAKI, M. Usefulness of panoramic radiography in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis in women. Width and morphology of inferior cortex of the mandible. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.25, p. 263-267, 1996.

TAGUCHI, A.; SUEI, Y.; SANADA, M.; OHTSUKA, M.; NAKAMOTO, T.; SUMIDA, H.; et al. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. **AJR Am J Roentgenol.**, v.183, p.1755-1760, 2004.

TAGUCHI, A.; TSUDA, M.; OHTSUKA, M.; KODAMA, I.; SANADA, M.; NAKAMOTO, T.; et al. Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. **Osteoporos Int.**, v.17, p.387-394, 2006.

TAICHMAN, L.S.; INGLEHART, M.R.; GIANNOBILE, W.V.; BRAUN, T.; KOLENIC, G.; VAN POZNAK, C. Periodontal Health in Women With Early-Stage Postmenopausal Breast Cancer Newly on Aromatase Inhibitors: A Pilot Study. **J Periodontol.**, v.86,p.906-916, 2015.

TALAAT, R.M.; SIDEK, A.; MOSALEM, A.; KHOLIEF, A. Effect of bisphosphonates treatment on cytokine imbalance between TH17 and Treg in osteoporosis. **Inflammopharmacology**, v.23, n.2-3, p.119-125, 2015.

TAVARES, K.N.P.; MESQUITA, R.A.; AMARAL, T.M.P.; BRASILEIRO, C.B. Predictors Factors of Low Bone Mineral Density in Dental Panoramic Radiographs. **J Osteopor Phys Act.**, v.4, p.170, 2016.

TORRES, S.R.; CHEN, C.S.K.; LEROUX, B.G.; LEE, P.P.; HOLLENDER, L.G.; SCHUBERT, M.M. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. **Dentomaxillofac Radiol.**,v.40, p.501-505, 2011.

TOSONI, G.M.; LURIE, A.G.; COWAN, A.E.; BURLESON, J.A. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.102, p.235-241, 2006.

TROFIMOV, S.; PANTSULAIA, I.; KOPYLIANSKY, E.; LIVSHITS, G. Circulating levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin/macrophage-colony stimulating factor in a presumably healthy human population. **Eur J Endocrinol.**, v.150, n.3, p.305-311, 2004.

UENISHI, K.; ISHIDA, H.; TOBA, Y.; AOE, S.; ITABASHI, A.; TAKADA, Y. Milk basic protein increases bone mineral density and improves bone metabolism in healthy young women. **Osteoporos Int.**, v.18, n.3, p.385-390, 2007.

UYANNE, J.; CALHOUN, C.C.; LE, A.D. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. **Dent Clin North Am.**, v.58, n.2, p.369-384, 2014.

WATANABE, K.; ONOUE, A.; KUBOTA, K.; HIGASHI, N.; HAYASHI, T.; TSUDA, T.; et al. Association between airflow limitation severity and reduced bone mineral density in Japanese men. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.**, v.14, p.2355-2363, 2019.

WHITE, S.C.; RUDOLPH, D.J. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 88, p.628-635,1999.

WHITE, S.C.; TAGUCHI, A.; KAO, D.; WU, S.; SERVICE, S.K.; YOON, D., et al. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. **Osteoporos Int.**,v.16,p.339-346, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. Summary Meeting Report 2004 (2007). **World Health Organization**. Brussels: World Health Organization; 2004.

YASAR, F.; AKGUNLU, F. Evaluating mandibular cortical index quantitatively. **Eur J Dent.**, v.2, p. 283-290, 2008.

YAŞAR, F.; AKGÜNLÜ, F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.35, p.1-9, 2006.

YASAR, F.; APAYDIN, B.; YILMAZ, H.H. The effects of image compression on quantitative measurements of digital panoramic radiographs. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v.17, p.e1074-e1081, 2017.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do Projeto de Pesquisa: **PARÂMETROS NUTRICIONAIS, IMUNOLÓGICOS, MICROBIOLÓGICOS, IMAGINOLÓGICOS E STATUS DE SAÚDE BUCAL EM PACIENTES COM ALTERAÇÃO DE MASSA ÓSSEA**

INVESTIGADORES DO ESTUDO

Alessandra Figueiredo
Joice Correia
Sâmila Barra

Prof^a Dr^a Tarcília Aparecida da Silva (Professora Associada- Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia, Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Minas Gerais).

Prof Dr Ricardo Alves de Mesquita (Professor Associado Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia, Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Minas Gerais).

Prof^a Dr^a Tânia Mara Pimenta Amaral (Professora Adjunta Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia, Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Minas Gerais).

Prof^a Dr^a Claudia Borges Brasileiro (Professora Adjunta Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia, Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Minas Gerais)

Prof Dr Fernando de Oliveira Costa (Professor Associado do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas, Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Minas Gerais)

Prof Dr Leandro Napier de Souza (Professor Adjunto de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas, Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Minas Gerais)

Prof. Dr. Bruno Muzzi Camargos – Coordenador do Serviço de Densitometria Óssea do Hospital Mater Dei – MG.

Prof. Dr. Enaldo Melo de Lima - Coordenador Médico do Hospital Integrado do Câncer da Rede Mater Dei de Saúde e Equipe - MG.

Prof^a Dr^a Marina Chaves de Oliveira (Professora Adjunta, Departamento de Nutrição, Faculdade de Enfermagem - Universidade Federal de Minas Gerais)

Identificação do participante

Você está sendo convidado (a) a participar do estudo “**PARÂMETROS NUTRICIONAIS, IMUNOLÓGICOS, MICROBIOLÓGICOS, IMAGINOLÓGICOS E STATUS DE SAÚDE BUCAL EM PACIENTES COM ALTERAÇÃO DE MASSA ÓSSEA**”. Este estudo está sendo

realizado em colaboração com o Hospital Mater Dei, a Faculdade de Odontologia e o Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Minas Gerais, sendo coordenado pelo Centro de Densitometria Óssea e Oncologia do Hospital Mater Dei, os Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas, Faculdade de Odontologia e o Departamento de Nutrição, Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais.

Este Termo de Consentimento explica porque este estudo está sendo realizado e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também descreve os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar. Após analisar as informações com a pessoa que explica este Termo de Consentimento, e esclarecer suas dúvidas, você deverá ter o conhecimento necessário para tomar uma decisão esclarecida sobre sua participação ou não neste estudo.

JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

Pretende-se avaliar a condição de saúde bucal dos pacientes atendidos Serviço de Densitometria Óssea do Hospital Mater Dei submetidos à exame de densitometria óssea para investigação de perda de massa óssea. A osteoporose é uma doença que reduz a **densidade** e a **massa dos ossos**, provocando a perda de massa óssea e o aumento da fragilidade óssea e maior risco de fraturas. A metástase óssea em pacientes com câncer também ocorre a perda de massa óssea e o risco de fraturas. A densitometria óssea é o exame que permite verificar a qualidade do osso nos pacientes com perda de massa óssea nos pacientes com câncer e metástase óssea e confirma o diagnóstico de osteoporose. A Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico e a radiografia panorâmica são exames de rotina que permitem o planejamento do tratamento odontológico. Dessa forma, será possível comparar os resultados da densitometria óssea com os exames de tomografia e a radiografia odontológica e verificar se o dentista pode contribuir com o reconhecimento de pacientes com risco para osteoporose. Além disso, será coletado dados demográficos, nutricionais, sangue, saliva e da condição de saúde bucal para identificar fatores de risco que possam correlacionar com a osteoporose e verificar se a condição bucal pode influenciar na ocorrência de osteonecroses dos ossos da maxila e mandíbula. A osteonecrose é uma complicação que ocorre em um pequeno número de pacientes que realizam o tratamento odontológico e que estão em tratamento com os medicamentos utilizados nos pacientes com osteoporose e nos pacientes com câncer e metástase óssea. A osteonecrose é a necrose (morte de uma parte do osso da maxila ou da mandíbula) quando o paciente é submetido a tratamento odontológico. Os fatores que favorecem a sua ocorrência são pouco conhecidos e por isso a importância do estudo. A duração esperada de sua participação é de aproximadamente dois anos, para acompanhamento e controle anual.

OBJETIVO DO ESTUDO

- 1) Avaliar parâmetros clínicos, nutricionais, imunológicos, moleculares, microbiológicos, imaginológicos e o *status* de saúde bucal em pacientes encaminhados para investigação de perda de massa óssea em um hospital de referência no tratamento de pacientes com osteoporose;
- 2) Avaliar o impacto do tratamento para osteoporose nos parâmetros avaliados.

PROCEDIMENTOS

Serão coletados dados demográficos e clínicos no prontuário médico e os dados nutricionais através de entrevista e aferição de medidas antropométricas como peso, cintura e altura. Será avaliada a condição bucal através de exame clínico e coleta de saliva, bem como exames de imagens como radiografia panorâmica digital dos maxilares e tomografia computadorizada de feixe cônico e exames laboratoriais como exame de sangue. Será aplicado um questionário para avaliar a qualidade de vida do paciente com foco na saúde bucal o *Oral Health and Quality of Life* (OHQoL-UK) e por último será aplicado um teste para avaliar a função gustatória.

RISCOS E DESCONFORTOS PARA OS PARTICIPANTES

A pesquisa não oferecerá riscos aos pacientes, pois, trata-se de estudo de coleta de dados. Os exames de tomografia e radiografia odontológica, que serão realizados não oferecem risco à saúde, isto porque a emissão de radiação é baixa e durante a sua realização serão utilizados os equipamentos de radioproteção exigidos por lei (aventil de chumbo e protetor de tireóide).

BENEFÍCIOS ESPERADOS

O resultado deste trabalho poderá contribuir para subsidiar melhor o delineamento e a qualidade do cuidado integral ao paciente com perda de massa óssea. Os pacientes que apresentarem alterações bucais serão encaminhados para a Faculdade de Odontologia ou ao dentista de referência, caso o paciente possua. É possível que este estudo não traga benefícios diretos a você. Mas ao final deste estudo, as informações que ele gerar, poderão trazer benefícios a outros pacientes.

PROCEDIMENTOS OU TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Não se aplica

INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

Este estudo poderá ser encerrado antes do prazo por questões relativas à sua segurança ou por razões administrativas.

LIBERDADE DE RECUSA

A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você pode aceitar participar do estudo e depois desistir a qualquer momento. Isto não tirará nenhum direito do seu tratamento e assistência neste hospital. Você também poderá pedir a qualquer momento que as suas informações sejam excluídas completamente deste estudo e que elas não sejam usadas para outros fins.

GARANTIA DE SIGILO

O pesquisador tomará todas as medidas para manter suas informações pessoais (como nome, endereço e outras) em sigilo. Durante todo o estudo e mesmo depois de sua conclusão, quando os resultados deste estudo forem publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos ou reuniões, a sua identidade será guardada em segredo, não sendo revelada qualquer informação a seu respeito que possa identificar você publicamente. Contudo, durante o estudo, as pessoas envolvidas diretamente na pesquisa poderão ter acesso aos seus dados. Mesmo assim, os seus dados serão preservados e não serão divulgados publicamente.

CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO

A participação neste estudo não terá custos adicionais para você. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido à sua participação (mesmo que haja patentes ou descobertas). Ao assinar este Termo de Consentimento, você não perderá nenhum direito, inclusive o de obter indenização por dano a sua saúde se isto acontecer.

DESTINO DOS MATERIAIS BIOLÓGICOS

Todos os materiais biológicos coletados durante este estudo a saliva e sangue e os dados obtidos durante o estudo não serão utilizados para outros fins além daqueles explicados neste Termo de Consentimento. Esses materiais não terão os seus dados pessoais, apenas códigos de identificação, para manter o seu sigilo. Depois de todas as análises terem sido realizadas, o material biológico que restar será adequadamente armazenado no Laboratório de Patologia Bucal Experimental (LPBEX) da Faculdade de Odontologia (saliva e sangue) da Universidade Federal de Minas Gerais. Se houver necessidade de fazer novas análises com seu material e/ou outras pesquisas, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Mater Dei avaliará esse novo uso. Sem a autorização deste comitê, novas pesquisas com o seu material não poderão ser realizadas. Apesar deste material biológico ficar armazenado no Laboratório de Patologia Bucal Experimental (LPBEX) da Faculdade de Odontologia (saliva e sangue) da Universidade Federal de Minas Gerais, ele pertence a você. A qualquer momento, durante ou após este estudo, você poderá retirar este material do laboratório ou pedir que seja destruído.

ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES

Você poderá tirar qualquer dúvida sobre o estudo, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores **Alessandra Figueiredo de Souza (31) 999858702; Joice Dias Corrêa (31) 992060343; Samila G Barra (31)**

9842216607; Tarcília Aparecida da Silva (31) 992935533; Ricardo Alves de Mesquita (31) 98714-0175. Você também poderá entrar em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Mater Dei, Dr. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome, localizado na Avenida Barbacena, 1057, telefone (31) 3339-9779, e-mail cpesquisa@materdei.com.br.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém o leu para mim. Tive a oportunidade de pensar, fazer perguntas e falar a respeito do documento com outras pessoas quando precisei. Autorizo a minha inclusão neste estudo. Ao assinar este Termo de Consentimento, não renuncio a nenhum dos meus direitos legais. Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e outra com o pesquisador.

~~Nome por extenso do participante de pesquisa~~ _____ ~~Data~~ _____ ~~Assinatura~~ _____ ~~ou~~ _____ ~~do~~ _____
representante legal

~~Nome por extenso do responsável~~ _____ ~~Data~~ _____ ~~Assinatura~~ _____

~~Nome por extenso da testemunha imparcial~~ _____ ~~Data~~ _____ ~~Assinatura~~ _____ (para casos
de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

APÊNDICE B - Informações clínicas do paciente

Nome _____ Prontuário _____ Data de Nascimento ____/____/____ Idade ____ anos Endereço _____ Telefone: _____ Gênero ___ Masculino ___ Feminino Cor ___ Branco ___ Negro ___ Mestiço Escolaridade (informar se completo ou incompleto) ___ Analfabeto ___ Fundamental I ___ Fundamental II ___ Ensino Médio ___ Superior ___ Pós-graduação	
Hábitos Tabagismo ___ Não ___ Sim ___ Ex-tabagista. Tempo em anos _____ Etilismo ___ Não ___ Sim ___ Ex-etilista. Tempo em anos _____ Atividade Física ___ Não ___ Sim. Frequência Atividade Física: ___ nº de dias por semana	
Diagnóstico osteoporose ____/____/____ Densitometria Óssea T-score OMS: ___ Normal (T-score > ou = -1) ___ Osteopenia ((T-score < -1 e > -2,5) ___ Osteoporose (T-score < ou = - 2,5)	
Histórico de quedas ___ Não ___ Sim	Pais com histórico de fratura de quadril ___ Não ___ Sim
Apenas para homens Já teve câncer de próstata () Sim () Não	

Apenas para as mulheres

Menarca: Idade: _____ anos.

Já sofreu: Histerectomia () Sim () Não Idade: _____ anos.

Teve os ovários removidos () Sim () Não Idade: _____ anos.

Já entrou na menopausa () Sim () Não Idade: _____ anos.

Já teve câncer de mama () Sim () Não

Comorbidades

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------|
| () Hipertensão Arterial Sistêmica | () Doença de Addison |
| () Doença Coronariana Arterial | () Transplante de órgãos |
| () <i>Diabetes mellitus</i> | () Osteomalácia |
| () Depressão | () insuficiência renal crônica |
| () Dislipidemia | () Má absorção de cálcio |
| () Hipertireoidismo | () Deficiência de vitamina D |
| () hiperpartireoidismo | () Outras _____ |

Medicações em uso

- () Corticoides. Dosagem _____ mg, tempo de uso _____ em meses.
- () Anti-hipertensivo
- () Anticoagulante Oral Qual: _____
- () Antiplaquetário
- () Diurético
- () Estatinas
- () Anti-convulsivantes
- () Anti-depressivos
- () Bisfosfonatos. Qual _____, tempo de uso _____ em meses.
- () Denosumabe (Prolia®), tempo de uso _____ em meses.
- () Anastrozol, tempo de uso _____ em meses.
- () Suplemento de cálcio
- () Terapia hormonal, tempo de uso _____ em meses.

ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Parâmetros nutricionais, imunológicos, microbiológicos, imaginológicos e status de saúde bucal em pacientes com alteração de massa óssea

Pesquisador: Tarcília Aparecida da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 84967518.0.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.585.118

Apresentação do Projeto:

A osteoporose é uma doença sistêmica multifatorial caracterizada pela redução da massa óssea e desorganização estrutural do tecido ósseo. O diagnóstico da osteoporose é baseado em critérios densitométricos da Organização Mundial de Saúde com referência na classificação do T-score, realizada pela técnica de absorciometria de energia dupla de raios X, cujo valor avalia a densidade mineral óssea. Por se tratar de uma doença sistêmica a osteoporose afeta os ossos maxilares. Entretanto, a ocorrência e extensão da perda de estrutura do osso alveolar na osteoporose, bem como o risco destes pacientes a doença periodontal e perdas dentárias, e a modificação destes parâmetros em função do tratamento, não estão claramente definidos. Desta forma, objetiva-se 1) avaliar parâmetros clínicos, nutricionais, imunológicos, moleculares, microbiológicos, imaginológicos e o status de saúde bucal em pacientes encaminhados para investigação de perda de massa óssea em um hospital de referência no tratamento de pacientes com osteoporose; e 2) avaliar o impacto do tratamento para osteoporose nos parâmetros avaliados. Trata-se de um estudo coorte para obtenção de dados clínicos, nutricionais, demográficos; e de condição bucal, avaliando-se índices CPO-D, índices periodontais, parâmetros salivares, microbiológicos, função gustatória e parâmetros imaginológicos do osso alveolar. Os pacientes serão avaliados em três momentos: início; após 01 ano e após 02 anos da avaliação inicial. Os dados obtidos poderão ser úteis para estabelecimento de protocolos de screening de pacientes com risco de desenvolverem a

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE E-mail: cep@ppq.ufmg.br
Telefone: (31)3409-4082

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.585.118

osteoporose aumentando assim as possibilidades de detecção precoce. Além disto, o projeto visa fornecer dados acerca do impacto do tratamento para osteoporose nos ossos maxilares e parâmetros avaliados.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a osteoporose como problema para a saúde pública e preconiza a necessidade de se atualizarem parâmetros e diretrizes para o diagnóstico, o tratamento precoce e o acompanhamento dos pacientes. Por se tratar de doença sistêmica, a osteoporose afeta os ossos maxilares. Vários autores correlacionam a osteoporose com doença periodontal (DP), perda óssea horizontal e as mudanças na quantidade e qualidade dos ossos maxilares. Além disto, desfechos como a osteonecrose dos ossos maxilares estão associados ao uso de medicamentos anti-reabsortivos (bifosfonatos e denosumabe) utilizados no tratamento da osteoporose. Desse modo, a identificação de parâmetros clínicos, nutricionais, imagiológicos, microbiológicos, imunológicos e do status de saúde bucal pode contribuir na identificação de marcadores de diagnóstico e monitoramento da osteoporose e repercussões bucais relacionadas. Neste sentido, a análise de marcadores salivares, função gustatória, alterações bucais como doença periodontal, perdas dentárias e parâmetros radiométricos podem fornecer informações que se bem definidas e correlacionadas com o padrão ouro, o DXA podem ser empregados como ferramentas de rastreio da doença e monitoramento de tratamentos instituídos a pacientes que fazem tratamento para osteoporose e doença oncológica em uso de inibidores de aromatase. A dificuldade e o alto custo do tratamento para o sistema de saúde tornam pertinente o desenvolvimento de métodos capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas.

Objetivo Primário:

Avaliar parâmetros nutricionais, imunológicos, microbiológicos, imagiológicos e status de saúde bucal em pacientes encaminhados para investigação de alteração de massa óssea por meio de DXA.

Objetivo Secundário:

Pretende-se incluir grupos de pacientes com alteração de massa óssea para avaliação dos seguintes parâmetros:

- Condição de saúde bucal empregando-se índices CPO-D;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2006
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE E-mail: coep@ppq.ufmg.br
 Telefone: (31)3409-4592

Continuação do Parecer: 2.595.116

- Condição periodontal empregando-se parâmetros clínicos profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa, índice gengival;
- Proteoma salivar para identificação, caracterização e quantificação das proteínas mais/menos abundantes na saliva;
- Quantificar volume, qualidade de saliva e parâmetros gustatórios;
- Avaliar estado nutricional por meio de bioimpedância, índice de massa corporal e inquérito alimentar;
- Composição do microbioma subgengival;
- Ocorrência de osteonecrose dos maxilares;
- Níveis séricos do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX); vitamina D e estrogênio, dos metabólitos: glicose, colesterol total, triglicérides, HDL, LDL e insulina; e adipocitocinas: leptina, adiponectina, resistina;
- Concentração de citocinas inflamatórias (TNF-, IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, RANKL/OPG) e cálcio na saliva e no sangue;
- Avaliar parâmetros obtidos nas imagens de TCFC e radiografia panorâmica, correlacionando-os com a densidade mineral óssea calculada por meio do DXA;
- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal por meio do questionário Oral Health and Quality of Life (OHQoL).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa não oferecerá riscos aos pacientes, pois, trata-se de estudo de coleta de dados. Os exames de tomografia e radiografia odontológica, que serão realizados não oferecem risco à saúde, isto porque a emissão de radiação é baixa e durante a sua realização serão utilizados os equipamentos de radioproteção exigidos por lei (aventil de chumbo e protetor de tireóide). Os exames de imagem serão solicitados para o monitoramento dos pacientes. Exames utilizados na prática odontológica, como a radiografia panorâmica e a tomografia de feixe cônico tem a capacidade de mostrar maiores detalhes, auxiliando na detecção de tais alterações ósseas. Além disso, o exame panorâmico, um dos exames mais solicitados na rotina odontológica, é o exame de escolha na maioria dos estudos, para o cálculo da dimensão fractal e a tomografia computadorizada é um exame que obtém uma visualização tridimensional, capaz de fornecer maiores detalhes e menores sobreposições, sendo assim, indicado para mensuração de índices radiomorfológicos. As radiografias panorâmicas digitais, assim como a TCFC, apresentam mínimas doses de radiação. A coleta de sangue será

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/ 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE E-mail: coop@pppq.ufmg.br
 Telefone: (31)3409-4592

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.585.118

realizada com pessoal técnico treinado como parte da propedêutica da investigação / monitoramento da osteoporose, não oferecendo risco adicional aos participantes do estudo.

Benefícios:

Os resultados deste trabalho poderão contribuir para subsidiar melhor o delineamento e a qualidade do cuidado integral ao paciente com perda de massa óssea. Os exames de imagem serão solicitados para o monitoramento dos pacientes. Como esses pacientes estão propícios a apresentar alterações no trabeculado ósseo devido às condições sistêmicas e uso dos medicamentos, os exames de imagem utilizados na prática odontológica permitirão a detecção de tais alterações ósseas.

Recomenda-se modificar a seguinte sentença "A pesquisa não oferecerá riscos aos pacientes, pois, trata-se de estudo de coleta de dados.", uma vez que é sabido que não existe pesquisa sem riscos. Pode-se utilizar "risco mínimo" em vez de "não oferecerá risco", a exemplo do descrito no TCLE.

Em relação aos benefícios, sugere-se destacar os benefícios diretos e indiretos com a participação na pesquisa (no TCLE a descrição dos benefícios encontra-se mais adequada).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para as áreas de Estomatologia, Patologia Bucal e Endocrinologia. Estudo do tipo coorte.

Término previsto para 18/03/2020.

Pesquisa que tem o Hospital Mater Dei como centro coparticipante.

Projeto de pesquisa bem detalhado, exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos:

- Informações Básicas do Projeto;
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador;
- TCLE;
- Declaração de Pesquisadores - Termo de responsabilidade do coordenador do projeto;
- Orçamento do projeto;
- Cronograma de execução da pesquisa;
- Parecer aprovado pela câmara departamental;
- Declaração de Instituição e Infraestrutura - termo de compromisso do serviço de radiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.585.118

- Declaração de Instituição e Infraestrutura - termo de compromisso do laboratório de patologia bucal experimental da Faculdade de Odontologia da UFMG;
- Declaração de Instituição e Infraestrutura - termo de compromisso da Faculdade de Odontologia da UFMG;
- Folha de Rosto.

Em relação ao TCLE, esclarecer ao final do documento (final da página 5), que em caso de dúvidas relacionadas à pesquisa, o participante poderá contactar um dos pesquisadores listados, e que o Comitê (e não Comissão) de Ética em Pesquisa da UFMG apenas deverá ser contactado em casos de dúvidas em relação aos aspectos éticos da pesquisa.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa. Solicita-se a gentileza de observar a sugestão em relação ao TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Parâmetros nutricionais, imunológicos, microbiológicos, imaginológicos e status de saúde bucal em pacientes com alteração de massa óssea" da pesquisadora responsável Profa. Dra. Tarcília Aparecida da Silva.

Considerações Finais e critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1077976.pdf	07/03/2018 20:31:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2018_Projeto_Osteoporose.pdf	07/03/2018 20:30:52	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE.pdf	07/03/2018	Tarcília Aparecida	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/N 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4582 E-mail: coep@orpo.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.585.118

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20:30:32	da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_RESPONSABILIDADE_COORDENADOR_PROJETO.pdf	27/02/2018 21:26:35	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_PROJETO.pdf	27/02/2018 21:24:35	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	27/02/2018 20:58:20	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_CAMARA_DEPARTAMENTAL.pdf	26/02/2018 23:17:18	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_COMPROMISSO_RADIOLOGIA.pdf	26/02/2018 23:12:55	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_COMPROMISSO_LABORATORIO_UFMG.pdf	26/02/2018 23:12:32	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_COMPROMISSO_FAO_UFMG.pdf	26/02/2018 23:10:37	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	26/02/2018 22:59:13	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Outros	84967518parecer.pdf	06/04/2018 11:41:50	Vivian Resende	Aceito
Outros	84967518aprovacao.pdf	06/04/2018 11:42:03	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Abril de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B

HOSPITAL MATER DEI - MG


PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Parâmetros nutricionais, imunológicos, microbiológicos, imaginológicos e status de saúde bucal em pacientes com alteração da massa óssea

Pesquisador: Tarcilla Aparecida da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 84967518.0.3001.5126

Instituição Proponente: Hospital Mater Dei - MG

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.664.318

Apresentação do Projeto:

A osteoporose é uma doença sistêmica multifatorial caracterizada pela redução da massa óssea e desorganização estrutural do tecido ósseo. Por se tratar de uma doença sistêmica a osteoporose afeta os ossos maxilares. Entretanto, a ocorrência e extensão de perda de estrutura do osso alveolar na osteoporose, bem como o risco destes pacientes à doença periodontal e perdas dentárias, e a modificação destes parâmetros em função do tratamento, não estão claramente definidos. Desta forma, objetiva-se 1) avaliar parâmetros clínicos, nutricionais, imunológicos, moleculares, microbiológicos, imaginológicos e o status de saúde bucal em pacientes encaminhados para investigação de perda de massa óssea em um hospital de referência no tratamento de pacientes com osteoporose; e 2) avaliar o impacto do tratamento para osteoporose nos parâmetros avaliados. Trata-se de um estudo coorte para obtenção de dados clínicos, nutricionais, demográficos e da condição bucal, avaliando-se índice CPO-D, índices periodontais, parâmetros salivares, microbiológicos, função gustatória e parâmetros imaginológicos do osso alveolar. Os pacientes serão avaliados em três momentos: início; após 01 ano e após 02 anos da avaliação inicial. Os dados obtidos poderão ser úteis para estabelecimento de protocolos de screening de pacientes com risco de desenvolverem a osteoporose aumentando assim as possibilidades de detecção precoce. Além disto, o projeto visa fornecer dados acerca do impacto do tratamento para osteoporose nos ossos maxilares e

Endereço: Rua Melo Grosso, 1.100, 2º andar bloco II
 Bairro: Santo Agostinho CEP: 30.190-061
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3330-9779 Fax: (31)3330-9571 E-mail: cpesquisa@materdei.com.br

HOSPITAL MATER DEI - MG



Continuação do Parecer: 2.864.318

parâmetros avaliados.

O presente estudo é do tipo coorte. Na amostra serão incluídos os pacientes que concordem em participar do estudo por meio da assinatura do TCLE, bem como a autorização para coleta de dados e amostras do paciente. A estratégia de análise envolverá a avaliação e coleta de dados dos pacientes incluídos na pesquisa divididos em duas partes para coleta.

1ª PARTE: A densitometria óssea realizada nos pacientes encaminhados ao Serviço de Densitometria Óssea no Hospital Mater Dei, serão divididos em dois grupos de acordo com os critérios de diagnóstico densitométricos propostos pela OMS (2004): Grupo 1 - pacientes sem perda de massa óssea; Grupo 2 - pacientes com perda de massa óssea;

Subdividido em 4 grupos: 1) pacientes com diagnóstico inicial, prévio ao início da medicação; 2) pacientes em tratamento com o denosumabe que tenham recebido bisfosfonatos previamente; 3) pacientes em tratamento exclusivo com bisfosfonatos, que apresentem contra-indicação do uso de denosumabe; 4) pacientes oncológicos em tratamento com inibidores de aromatase.

Os pacientes do Grupo 2 serão convidados a participarem da pesquisa e aqueles que concordarem será entregue o TCLE para leitura e assinatura. Os pacientes serão agendados na Faculdade de Odontologia para avaliação clínica, nutricional, odontológica e exames de imagem, os pacientes serão orientados a comparecerem no dia do exame em jejum de 10 horas.

2ª PARTE: Inicialmente os pacientes responderão um formulário com dados clínicos registrando-se as variáveis demográficas, hábitos de vida, informações clínicas, medicações em uso. Em seguida será aplicado um questionário para avaliar a qualidade de vida do paciente com foco na saúde bucal. Após será realizada a avaliação nutricional que constará da realização de anamnese e da bioimpedância, além de avaliação física e nutricional com realização da 1ª Entrevista recordatório de 48 horas. Após a aplicação dos questionários será realizada coleta de sangue (para avaliação de cálcio, vitamina D, estrogênio e CTX dos metabólitos: glicose, colesterol total, triglicérides, HDL, LDL e insulina; adipocitocinas: leptina, adiponectina, resistina; e concentração de citocinas inflamatórias: TNF-, IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, RANKL/OPG, avaliação odontológica e exames de imagem (TCFC de mandíbula e radiografia panorâmica). Os pacientes que aceitarem a participar realizarão os exames de imagem no Serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia

gratuitamente. A coleta de dados ocorrerá em uma ordem determinada a seguir para que a coleta específica que uma não interfira no dado coletado final.

Serão incluídos os pacientes adultos encaminhados ao Serviço de Densitometria Óssea, inserido no Hospital Mater Dei para realização de avaliação de perda da massa óssea com necessidade de realização do exame DXA por apresentarem fatores de risco para osteoporose e os pacientes da

Endereço: Rua Mato Grosso, 1.100, 2º andar bloco II
 Bairro: Santo Agostinho CEP: 30.190-081
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3330-0770 Fax: (31)3330-9571 E-mail: cpesquisa@materdei.com.br

HOSPITAL MATER DEI - MG



Continuação do Parecer: 2.664.316

oncologia em uso de inibidores de aromatase e que necessitam de avaliação de perda da massa óssea com necessidade de realização do exame DXA. Serão excluídos aqueles pacientes sem perda de massa óssea, pacientes com histórico de doenças neoplásicas na região da cabeça e pescoço, realização de tratamento periodontal nos últimos seis meses, uso de antibióticos por até 3 meses antes da avaliação periodontal e uso frequente de clorexidina.

Objetivo da Pesquisa:

- 1) Avaliar parâmetros clínicos, nutricionais, imunológicos, moleculares, microbiológicos, imaginológicos e o status de saúde bucal em pacientes encaminhados para investigação de perda de massa óssea em um hospital de referência no tratamento de pacientes com osteoporose;
- 2) Avaliar o impacto do tratamento para osteoporose nos parâmetros avaliados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não oferecerá riscos aos pacientes, pois trata-se de estudo de coleta de dados. Os exames de tomografia e radiografia odontológica, que serão realizados não oferecem risco à saúde, isto porque a emissão de radiação é baixa e durante a sua realização serão utilizados os equipamentos de radioproteção exigidos por lei (aventil de chumbo e protetor de tireóide). A coleta de sangue será realizada com pessoal técnico treinado como parte da propedêutica da investigação / monitoramento da osteoporose, não oferecendo risco adicional aos participantes do estudo.

Apresenta como benefícios o potencial de contribuir para subsidiar melhor o delineamento e a a qualidade do cuidado integral ao paciente com perda de massa óssea.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo extremamente relevante e com potencial de contribuição para a literatura científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de rosto: Em conformidade.
- 2) Projeto de pesquisa em português: Em conformidade.
- 3) Orçamento financeiro detalhado e remuneração do pesquisador: Em conformidade.
- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): Em conformidade.
- 5) Currículo Vitae do pesquisador principal e demais pesquisadores: Em conformidade.
- 6) Termo de compromisso do pesquisador responsável e da instituição, no sentido de cumprir os termos da Resolução 466/12: Em conformidade.

Endereço: Rua Mato Grosso, 1.100, 2º andar bloco II
 Bairro: Santo Agostinho CEP: 30.190-081
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3339-9779 Fax: (31)3339-9571 E-mail: cpesquisa@materdei.com.br

HOSPITAL MATER DEI - MG



Continuação do Parecer: 2.854.318

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto deliberado em reunião do CEP do Hospital Mater Dei e considerado APROVADO, com a ressalva de se incluir mulheres gestantes entre os critérios de exclusão do estudo, para que não haja risco de radiação por exames de imagem nestas pacientes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	84967518aprovacao.pdf	06/04/2018 11:42:03	Vivian Resende	Aceito
Outros	84967518parecer.pdf	06/04/2018 11:41:50	Vivian Resende	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2018_Projeto_Osteoporose.pdf	07/03/2018 20:30:52	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/03/2018 20:30:32	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 20 de Maio de 2018

Assinado por:
Alexandre Andrade dos Anjos Jácome
(Coordenador)

Endereço: Rua Mato Grosso, 1.100, 2º andar bloco II
 Bairro: Santo Agostinho CEP: 30.190-081
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3339-9779 Fax: (31)3339-9571 E-mail: cpesquisa@materdei.com.br

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O CURSO DE DOUTORADO

CURSOS

2018- Odontologia baseada em evidências e pesquisa translacional. (Carga horaria: 4 horas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

2018- Pesquisa em Iniquidades em Saúde. (Carga Horária: 4 horas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

2018- Distúrbios alimentares, distúrbios do movimento e qualidade do sono. (Carga horária: 4 horas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

2017 - Osteoporosis Essencial, Densitometry, diagnosis and management. (Carga horária: 10 horas) - The international society for clinical Densitometry, ISCD, Hospital Mater Dei, Brasil.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS

2019 - 36º Reunião anual da sociedade brasileira de pesquisa em odontológica. Campinas – SP, Brasil.

2018 – XXII Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, Campos do Jordão – SP, Brasil.

2018 – 44º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral, Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

2018 - 35º Reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica. Campinas – SP, Brasil.

2017 – XXI Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, Curitiba – SP, Brasil.

2017 - 34º Reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica. Campinas – SP, Brasil.

PARTICIPAÇÃO EM PROJETO DE EXTENSÃO

Monitora de pós-graduação no Projeto de extensão “Assistência em imaginologia e Radiologia Bucomaxilofacial na FAO-UFMG” coordenado pela Prof.^a Roselaine Moreira Coelho Milagres, no período de Março/2019 a Novembro/2019 (120 horas)

ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

1. **BARRA SG**, GOMES IP, AMARAL TMP, BRASILEIRO CB, ABREU LG, MESQUITA RA. New mandibular indices in cone beam computed tomography to identify low bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021 Mar;131(3):347-355. doi: 10.1016/j.oooo.2020.07.016. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32843313
2. KATO CNAO, **BARRA SG**, AMARAL TMP, SILVA TA, BRASILEIRO CB, ABREU LG, MESQUITA RA. Cone-beam computed tomography analysis of cemento-osseous dysplasia-induced changes in adjacent structures in a Brazilian population. *CLINICAL ORAL INVESTIGATIONS (PRINT)* v. 1, p. 1, 2020.
3. KATO CNAO, **BARRA SG**, TAVARES NPK, AMARAL TMP, MESQUITA RA, ABREU LG. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *DENTOMAXILLOFACIAL RADIOLOGY*, p. 20180457, 2019.
4. **BARRA SG**, KATO CNAO, GOMES IP, AMARAL TMP, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA. Detecting Patients with Low Bone Mineral Density during Cone-Beam Computed Tomography. *Journal of Bone Biology and Osteoporosis*, p. 159-162, 2019.
5. KATO CNAO, **BARRA SG**, GOMES LTF, PEREIRA MJC, AMARAL TMP, BRASILEIRO CB, ABREU LG, MESQUITA RA. Mandibular radiomorphometric parameters of women with cemento-osseous dysplasia. *DENTOMAXILLOFACIAL RADIOLOGY*, p. 20190359, 2019.
6. CASTRO MAA, **BARRA SG**, VICH MOL, ABREU MHG, MESQUITA RA. Mandibular canal branching assessed with cone beam computed tomography. *La Radiologia Medica*, v. 123, p. 1-8, 2018.
7. KATO CNAO, TAVARES N, **BARRA SG**, AMARAL TMP, ABREU LG, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA. Digital panoramic radiography and cone-beam computed tomography as ancillary tools to detect low bone mineral density in postmenopausal women. *DENTOMAXILLOFACIAL RADIOLOGY*, v. 47, p. 20180254-20180254, 2018.

APRESENTAÇÕES DE TRABALHOS

2019 – **BARRA SG**, KATO CNAO, GOMES LTF, PEREIRA MJC, AMARAL TMP, ABREU LG, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA. Índices radiomorfométricos em radiografias panorâmicas digitais de pacientes com displasia cemento-óssea.

2018 - **BARRA SG**, JESUS AO, GOMES IP, KATO CNAO, FONSECA FP, MESQUITA RA. Simple bone cyst: treatment and follow-up of 24 months.

2018 - **BARRA SG**, KATO CNAO, FONSECA FP, BRASILEIRO CB, AMARAL TMP, SILVA TA, MESQUITA RA. Phleboliths associated with a vascular malformation in jugal mucosa.

2018 - **BARRA SG**, GOMES CO, RAMOS-JORGE ML, ABREU MHG, MESQUITA RA. Análise de fatores associados com dentes supranumerários únicos ou múltiplos.

2018 - **BARRA SG**, HENRIQUES J, PIMENTA TMA, MESQUITA RA, BRASILEIRO CB. Avaliação do trabeculado ósseo e cortical mandibular de mulheres pós-menopausa por meio da análise fractal.

2018 - **BARRA SG**, KATO CNAO, CASTRO WH, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA. Displasia cemento-óssea florida associada com cistos ósseos simples: série de casos.

2018 - **BARRA SG**, PIMENTA TMA, FONSECA FP, SILVA TA, MESQUITA RA. Sialolito gigante da glândula submandibular: relato de dois casos.

2017 - **BARRA SG**, CASTRO MAA, VICH MOL, ABREU MHG, MESQUITA RA. Avaliação da ramificação do canal mandibular por meio da tomografia computadorizada cone beam.

RESUMO DE TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

1. **BARRA SG**, KATO CNAO, GOMES LTF, PEREIRA MJC, AMARAL TMP, ABREU LG, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA. Índices radiomorfométricos em radiografias panorâmicas digitais de pacientes com displasia cemento-óssea. In: 36º encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO), 2019, Campinas. Brazilian Oral Research - 36th SBPqO Annual Meeting, 2019. v. 33. p. 529-529.

2. GOMES IP, **BARRA SG**, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA, ABREU LG. Novos índices radiomorfométricos mandibulares na avaliação da densidade mineral óssea de mulheres pós-menopausa. In: 36º encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO), 2019, Campinas. Brazilian Oral Research - 36th SBPqO Annual Meeting, 2019. v. 33. p. 108-108.
3. ARANTES FN, SILVA LEA, **BARRA SG**, BRASILEIRO CB, AMARAL TMP, MILAGRES RMC. Diagnóstico diferencial de calcificação de tecido mole do pescoço: relato de dois casos clínicos. In: Jornada Mineira de Estomatologia, 2019, Belo Horizonte. Anais de resumos: painel eletrônico de caso clínico 2019, 2019. p. 46-46.
4. KATO CNAO, AIRES AV, GOMES IP, **BARRA SG**, AMARAL TMP, FONSECA FP, MESQUITA RA. Lingual lymphangioma treated with diode laser. In: 4º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral - XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal - XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2019, Rio de Janeiro. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, 2018. v. 129. p. e19-e19.
5. **BARRA SG**, JESUS AO, GOMES IP, KATO CNAO, FONSECA FP, MESQUITA RA. Simple bone cyst: treatment and follow-up of 24 months. In: 44º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral - XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal - XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2019, Rio de Janeiro. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, 2018. v. 129. p. e54-e55.
6. **BARRA SG**, KATO CNAO, FONSECA FP, BRASILEIRO CB, AMARAL TMP, SILVA TA, MESQUITA RA. Phleboliths associated with vascular malformation in the jugal mucosa. In: 44º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral - XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal - XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2019, Rio de Janeiro. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, 2018. v. 129. p. e55-e55.
7. **BARRA SG**, GOMES CO, RAMOS-JORGE ML, ABREU MHG, MESQUITA RA. Análise de fatores associados com dentes supranumerários únicos ou múltiplos. In: 35º reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO, 2018, Campinas/SP. Brazilian Oral Research - Proceedings of the 35th SBPqO Annual Meeting. São Paulo, 2018. v. 32. p. 313-313.

8. GOMES IP, **BARRA SG**, BRASILEIRO CB, ABREU LG, MESQUITA RA. Índices radiomorfométricos mandibulares na avaliação da densidade mineral óssea de mulheres pós-menopausa. In: Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, 2018, Campos do Jordão. Anais da 22ª JABRO: diagnósticos, desafios e diretrizes. Cascavel/ PR, 2018. v. 1 ed. p. 31-31.
9. **BARRA SG**, HENRIQUES JAS, AMARAL TMP, MESQUITA RA, BRASILEIRO CB. Avaliação do trabeculado ósseo e cortical mandibular de mulheres pós menopausa por meio de análise fractal. In: Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, 2018, Campos do Jordão. Anais da 22ª JABRO: diagnósticos, desafios e diretrizes. Cascavel/ PR, 2018. v. 1. p. 110-110.
10. **BARRA SG**, AMARAL TMP, FONSECA FP, SILVA TA, MESQUITA RA. Sialólito gigante de glândula submandibular: Relato de dois casos. In: Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, 2018, Campos do Jordão. Anais da 22ª JABRO: diagnósticos, desafios e diretrizes. Cascavel/PR, 2018. v. 1. p. 184-184.
11. **BARRA SG**, KATO CNAO, CASTRO WH, BRASILEIRO CB, MESQUITA RA. Displasia cemento óssea florida associada com cistos ósseos simples: série de casos. In: Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, 2018, Campos do Jordão. Anais da 22ª JABRO: diagnósticos, desafios e diretrizes. Cascavel/ PR, 2018. v. 1. p. 183-183.
12. **BARRA SG**, CASTRO MAA, VICH MOL, ABREU MHG, MESQUITA RA. Avaliação da ramificação do canal mandibular por meio da tomografia computadorizada cone beam. In: Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, 2017, Curitiba. Anais da XXI JABRO, 2017. p. 62-62.
13. KATO CNAO, **BARRA SG**, CHALUB LLFH, SILVA TA, MESQUITA RA. Perfil epidemiológico da osteomielite nas displasias cemento-ósseas. In: Jornada da Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, 2017, Curitiba. Anais da XXI JABRO, 2017. p. 137-137.

PRÊMIOS

2019- Relevância acadêmica na XXVIII semana de iniciação científica, pró-reitoria de pesquisa da universidade federal de minas gerais.

OUTRAS ATIVIDADES

1. **BARRA, SG.** Curso virtual de tomografia computadorizada de feixe cônico. UNA Bom Despacho e Divinópolis. 2021
2. **BARRA SG.** Aspectos clínicos e imaginológicos de lesões fibro-ósseas. Aula para a LACOB – UFMG. 2020
3. **BARRA, SG.** I Webinar de Câncer Bucal: Prevenção e tratamento do Câncer Bucal na Região Macro Nordeste de Minas Gerais. CRO MG. 2020
4. AGUIAR, M. C. F.; **BARRA, Sâmila Gonçalves.** Participação em banca de Lucas Tadeu Ferreira Gomes. Lesões proliferativas não neoplásicas estudo retrospectivo das lesões diagnosticadas no laboratório de patologia bucomaxilofacial da FAO UFMG. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais.
5. **BARRA SG.** Lesões fibro-ósseas. Aula inaugural da Liga Acadêmica de Imaginologia e Estomatologia (LACIME)- FO UFMG. 2019. (Curso de curta duração ministrado).
6. AMARAL TMP, **BARRA SG.** Participação em banca de Luana Soares Benício Lima. Avaliação de alterações radiopacas ou hiperdensas no seio maxilar: uma comparação entre radiografias e tomografias computadorizadas de feixe cônico. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais.
7. MESQUITA RA, **BARRA SG.** Participação em banca de Isadora Pereira Gomes. Correlação entre três índices radiométricos de tomografia computadorizada de feixe cônico na avaliação de densidade mineral óssea em mulheres pós-menopausa. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais.
8. MILAGRES RCM, AMARAL TMP, **BARRA SG.** Participação em banca examinadora para a seleção de alunos voluntários para o Projeto de extensão assistência em imaginologia e radiologia bucomaxilofacial. 2019. Universidade Federal de Minas Gerais.
9. **BARRA SG.** Comissão de Avaliação da XXVIII semana de iniciação científica. 2019. Universidade Federal de Minas Gerais.

10. Aprovação em primeiro lugar no concurso para provimento de 01 vaga de Professor Substituto na área de Radiologia e Imaginologia Odontológica para o Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgias Odontológicas da UFMG, realizado dia 21/02/2019 de acordo com o edital nº 87 de 29 de janeiro de 2019.
11. **BARRA SG.** Aula inaugural da Liga Acadêmica de Imaginologia e Estomatologia (LACIME)- FO UFMG - Casos clínicos em radiologia. 2018. (Curso de curta duração ministrado).
12. AMARAL TMP, ABDO EN, **BARRA SG**, BRASILEIRO CB. Participação em banca de Ana Luiza Fernandes Brotel. Estudo das posições dos terceiros molares inferiores em relação ao canal mandibular: uma comparação entre radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas de feixe cônico. 2018. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Programa de Pós Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais.
13. AMARAL TMP, MILAGRES RCM, **BARRA SG.** Participação em banca examinadora para a seleção de alunos voluntários para o Projeto de extensão assistência em imaginologia e radiologia bucomaxilofacial. 2018. Universidade Federal de Minas Gerais.
14. **BARRA SG.** Avaliação dos trabalhos de graduação durante o XIV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia de Minas Gerais. 2018. Universidade Federal de Minas Gerais.