

ALESSANDRA FIGUEIREDO DE SOUZA

**PARÂMETROS CLÍNICOS, PERIODONTAIS, NUTRICIONAIS E
IMAGINOLÓGICOS EM PACIENTES EM USO DE INIBIDORES DE
AROMATASE**

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2022**

Alessandra Figueiredo de Souza

**PARÂMETROS CLÍNICOS, PERIODONTAIS, NUTRICIONAIS E
IMAGINOLÓGICOS EM PACIENTES EM USO DE INIBIDORES DE
AROMATASE**

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Tarcília Aparecida da Silva

Coorientador: Prof Dr Ricardo Alves Mesquita

Belo Horizonte
2022

Ficha Catalográfica

S729p Souza, Alessandra Figueiredo de.
2022 Parâmetros clínicos, periodontais, nutricionais e
T imaginológicos em pacientes em uso de inibidores de
aromatase / Alessandra Figueiredo de Souza. -- 2022.

186 f. : il.

Orientadora: Tarcília Aparecida da Silva.
Coorientador: Ricardo Alves Mesquita.

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

1. Inibidores de aromatase. 2. Doenças ósseas. 3.
Osteoporose. 4. Periodontite. 5. Densidade óssea. I. Silva,
Tarcília Aparecida da. II. Mesquita, Ricardo Alves. III.
Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de
Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047

Elaborada por: Luciana Gonçalves Souza - CRB 6/2863.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

PARÂMETROS CLÍNICOS, PERIODONTAIS, NUTRICIONAIS E IMAGINOLÓGICOS EM PACIENTES EM USO DE INIBIDORES DE AROMATASE

ALESSANDRA FIGUEIREDO DE SOUZA

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

Aprovada em 28 de julho de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Tarcilia Aparecida da Silva - Orientador
UFMG

Prof(a). Ricardo Alves de Mesquita
UFMG

Prof(a). Renata Gonçalves de Resende
FAJANSSEN

Prof(a). Jôice Dias Corrêa
PUC MG

Prof(a). Mauricio Augusto Aquino de Castro
UFMG

Prof(a). Bruno Muzzi Camargos
Hospital Mater Dei

Belo Horizonte, 28 de julho de 2022.

Documento assinado eletronicamente por **Maurício Augusto Aquino de Castro, Professor do**



Magistério Superior, em 28/07/2022, às 17:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Joice Dias Correa, Usuária Externa**, em 28/07/2022, às 17:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Gonçalves de Resende, Usuário Externo**, em 28/07/2022, às 17:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tarcilia Aparecida da Silva, Professora do Magistério Superior**, em 28/07/2022, às 17:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Alves de Mesquita, Professor do Magistério Superior**, em 28/07/2022, às 17:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **BRUNO MUZZI CAMARGOS, Usuário Externo**, em 28/07/2022, às 17:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1623355** e o código CRC **0CABA6B7**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me proporcionou esse desafio.

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Tarcilia Aparecida da Silva que soube explorar meu potencial.

Agradeço a todos os professores que participaram colaborando com o desenvolvimento da pesquisa: Professores Ricardo, Tânia, Claudia, Fernando, Leandro e Lucas da Faculdade de Odontologia – UFMG.

Agradeço aos funcionários do Serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia – UFMG.

Agradeço ao Hospital Mater Dei, e aos professores Dr. Bruno Muzzi do serviço de Densitometria Óssea e o Dr. Enaldo e equipe do Hospital do Câncer que permitiu a pesquisa junto dos seus residentes - Dr. Bernardo e Dra. Renata que disponibilizaram os dados para a pesquisa.

Agradeço a professora Marina do curso de nutrição da Escola de Enfermagem – UFMG e suas alunas (Patrícia e Joyce Elisa Heredia) que dedicaram para agregar informações relevantes à pesquisa.

Agradeço as professoras Soraia Macari e Amanda Leal Rocha que colaboram na pesquisa.

Agradeço a Sâmila Gonçalves Barra pela ajuda durante a coleta de dados.

Agradeço a Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ) onde foi realizada as análises de Elisa pela Dra. Dayane Andriotti Otta.

Agradeço a minha família, especialmente Arthur e Júlia que tiveram muita paciência, principalmente nos momentos de ausência.

Agradeço especialmente minha mãe (Ramarilda) que sempre foi incentivadora dos meus sonhos e projetos.

Agradeço aos amigos que participaram e colaboraram de alguma forma na pesquisa: Janine, Isabela, Sicília, Larissa, Leni, José Alcides.

Agradeço a Leni pela formatação do trabalho.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico–CNPq - Chamada Universal Processo: 435644-2018-1 pelo financiamento à pesquisa.

RESUMO

A osteoporose é uma doença sistêmica multifatorial, caracterizada pela redução da massa óssea. A osteoporose pode ser primária ou secundária ao uso de medicamentos como os inibidores de aromatase. Estes medicamentos interferem com a conversão de andrógenos a estrogênios, reduzindo a produção destes e sendo indicados para tratamento do câncer de mama dependente de estrógeno. 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 (*DXA*). Por se tratar de uma doença sistêmica, a osteoporose também 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 não estão claramente definidos. Este estudo teve como objetivo identificar os parâmetros clínicos, periodontais, nutricionais e bioquímicos envolvidos na perda óssea em pacientes em uso de inibidores de aromatase. A perda óssea foi avaliada por absorciometria dupla de raios-X (*DXA*). Foram coletados dados sobre estado nutricional, antropométrico, bucal e periodontal e qualidade de vida relacionada à saúde bucal (*OHRQoL*). Citocinas e adipocinas foram quantificadas na saliva e soro. Foi realizado um estudo transversal do tipo caso-controle, com um grupo de comparação, no serviço de densitometria óssea do Hospital Mater Dei, no período de 2018 a 2021. A amostra foi constituída por 72 mulheres divididas em dois grupos: em uso de inibidores de aromatase (IAs) (n=40) e pacientes sem uso de inibidores de aromatase (controle) (n=32). Do total da amostra, 39 pacientes (57,4%) foram diagnosticados com perda de massa óssea. Os resultados mostraram que as mulheres idosas em uso de inibidores de aromatase (p=0,009) e fumantes (p=0,034) apresentaram maior perda óssea. Não houve diferença significativa entre os grupos considerando-se as comorbidades analisadas. A análise antropométrica demonstrou que os indivíduos em uso de inibidores de aromatase com perda óssea apresentaram menor peso (p=0,028). O modelo de regressão revelou que a única variável que explica a perda óssea é o uso de antirreabsortivos sendo a perda óssea significativamente reduzida nos indivíduos que usaram esse medicamento (p=0,022). Embora a frequência de periodontite tenha sido semelhante comparando todos os grupos, maiores valores de IL-6 (p=0,004); IL-1 β (p=0,002) e IL-33 (p=0,006) na saliva foram relacionados à pior condição periodontal. Indivíduos que usaram inibidores de aromatase foram 1,18 mais propensos a relatar uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde bucal (*OHRQoL*) do que os controles. Conclusão: Enquanto idade avançada, tabagismo e menor peso são fatores associados à perda óssea, o uso de antirreabsortivos foi fator protetor em indivíduos em uso de inibidores de aromatase.

Palavras-chave: Inibidor de aromatase. Neoplasias de mama. Estrogênios. Osteoporose. Densidade óssea. Cuidados odontológicos. Doença periodontal.

ABSTRACT

Clinical, periodontal, nutritional and imaginological parameters in patients using aromatase inhibitors

Osteoporosis is a multifactorial systemic disease characterized by reduced bone mass. Osteoporosis can be primary or secondary to the use of drugs such as aromatase inhibitors. These drugs interfere with the conversion of androgens to estrogens, reducing their production and are indicated for the treatment of estrogen-dependent breast cancer. The diagnosis of osteoporosis is based on densitometric criteria of the World Health Organization with reference to the T-score classification, performed by the technique of dual energy x-ray absorptiometry (DXA). Because it is a systemic disease, osteoporosis also affects the jaw bones. However, the occurrence and extent of loss of alveolar bone structure in osteoporosis, as well as the risk of these patients for periodontal disease and tooth loss, are not clearly defined. This study aimed to identify clinical, periodontal, nutritional and biochemical determinants involved with bone loss in patients using aromatase inhibitors. Bone loss was assessed by dual X-ray absorptiometry (DXA). Data on nutritional, anthropometric, oral and periodontal status and oral health-related quality of life (OHRQoL) were collected. Cytokines and adipokines were quantified in saliva and serum. A cross-sectional case-control type study, with a comparison group, was conducted at the bone densitometry service of Hospital Mater Dei from 2018 to 2021. The sample consisted of 72 women divided into two groups: using aromatase inhibitors (AIs) (n=40) and patients not using aromatase inhibitors (control) (n=32). Of the total sample, 39 patients (57.4%) were diagnosed with bone loss. The results showed that elderly women using aromatase inhibitors (p=0.009) and smokers (p=0.034) had greater bone loss. There was no significant difference between the groups considering the analyzed comorbidities. Anthropometric analysis showed that individuals using aromatase inhibitors with bone loss had lower weight (p=0.028). The regression model revealed that the only variable that explains bone loss is the use of antiresorptive drugs, with bone loss significantly reduced in individuals who used this medication (p=0.022). Although the frequency of periodontitis was similar comparing all groups, higher values of IL-6 (p=0.004); IL-1 β (p=0.002) and IL-33 (p=0.006) in saliva were related to worse periodontal status. Subjects who used aromatase inhibitors were 1.18 times more likely to report a better oral health-related quality of life (OHRQoL) than controls. Conclusion: While advanced age, smoking and lower weight are factors associated with bone loss, the use of antiresorptives was a protective factor in individuals using aromatase inhibitors.

Keywords: Aromatase Inhibitors. Breast Neoplasm. Estrogens. Osteoporosis. Bone Density. Dental care. Periodontal diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

Figura 1 –	Participação do eixo RANK/RANKL/OPG na atividade osteoclástica.....	18
Figura 2 –	Sistema RANK/RANKL/OPG no osso alveolar e tecidos periodontais.....	39
Figura 3 –	Regulação de citocinas na degradação da matriz extracelular e reabsorção óssea periodontal.....	40
Figura 4 –	Densitometria óssea.....	50
Quadro 1 –	Doenças e condições sistêmicas associadas à osteoporose secundária.....	19
Quadro 2 –	Medicamentos associados à osteoporose secundária.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon</i>
ASBMR	<i>American Society for Bone and Mineral Research</i>
ATAC	<i>Anastrozole and Tamoxifen Alone and in Combination</i>
BFs	Bisfosfonatos
BRAZOS	<i>Brazilian Osteoporosis Study</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPO-D	Dentes Cariados, Perdidos e Obturados
CTGF	Fator de crescimento do tecido conjuntivo
CTX	C-telopéptido de colágeno tipo I
DAC	Doença Arterial Coronariana
DEMO	Ultrassonometria de falanges
DMO	Densidade Mineral Óssea
DP	Doença Periodontal
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<i>DXA</i>	<i>Dual Energy X-ray absorptiometry</i>
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FO	Faculdade de Odontologia
GMCSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IA	Inibidores de aromatase
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IES	<i>Intergroup Exemestane Study</i>
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IgG ₂	Anticorpo monoclonal de imunoglobulina G

IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Índice de Placa
IS	Índice de Sangramento
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
L1/L4	Lombar segmento L1 e L4
LPBEX	Laboratórios de Patologia Bucal Experimental
LPS	Lipopolissacarídeo
Md	Média
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
MMP	Metaloproteinases
MRONJ	Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos
NaCl	Cloreto de Sódio
NaPO ₄	Fosfato de Sódio
NHANES	Exame Nacional de Saúde e Nutrição
NIC	Nível de Inserção Clínica
NTX	N-telopeptídeo do colágeno tipo 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PO ₃	Fosfato
PS	Profundidade de Sondagem
PTH	Paratormônio
RANK	Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B
RANKL	Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B
RX	Radiografia
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
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
TNF- α	Fator de necrose Tumoral Alfa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassonometria
Vit D	1,25 Di-hidroxyvitamina D

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus celsius
α	Alfa
β	Beta
®	Marca registrada

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	Osteoporose: aspectos gerais e etiopatogênese.....	16
2.2	Inibidores de aromatase (IA).....	20
2.3	Epidemiologia.....	23
2.4	Critérios de diagnóstico.....	25
2.4.1	<i>Dual energy x-ray absorptiometry (DXA)</i>	26
2.5	Tratamento.....	27
2.5.1	Bifosfonatos (BFs).....	27
2.5.2	Denosumabe.....	28
2.6	Estado nutricional e osteoporose.....	29
2.7	Status bucal X osteoporose.....	31
2.7.1	Alterações do osso alveolar.....	31
2.7.1.1	Mensuração por meio da radiografia panorâmica – Índices radiomorfométricos.....	32
2.7.1.2	Mensuração por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC).....	33
2.7.2	Doença periodontal.....	36
2.7.3	Osteonecrose dos maxilares relacionadas a medicamentos (MRONJ).....	41
2.7.4	Alterações salivares.....	43
3	OBJETIVOS.....	45
3.1	Objetivo geral.....	45
3.2	Objetivos específicos.....	45
4	METODOLOGIA.....	46
4.1	Tipo de estudo.....	46
4.2	Aspectos éticos.....	46

4.3	Campo de pesquisa, população e critérios de inclusão e exclusão....	46
4.4	Densitometria óssea.....	48
4.5	Coleta de sangue.....	49
4.6	Coleta e análise de saliva.....	50
4.7	Avaliação odontológica.....	51
4.8	Análise estatística.....	54
5	RESULTADOS.....	56
	Artigo 1.....	57
	Artigo 2.....	108
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	137
	REFERÊNCIAS.....	138
	APÊNDICES.....	155
	ANEXOS.....	177

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Diversos tipos de cânceres de mama dependem de estrogênios para seu crescimento. Privar o tumor deste estímulo é um método estabelecido de tratamento para a doença (BAUM *et al.*, 2002; CONFAVREUX *et al.*, 2007). O uso dos inibidores de aromatase (IA) tem sido relacionado a uma taxa aumentada de perda de massa óssea e fratura devido à supressão da atividade estrogênica (LESTER *et al.*, 2005; RAMCHAND *et al.*, 2019). Todas as mulheres que iniciam o uso de IA deve ter uma avaliação inicial do seu risco de fratura (RAMCHAND *et al.*, 2019). Isso deve incluir um histórico detalhado, exame físico, avaliação laboratorial e da DMO avaliada pelo DXA, para triagem de perda de massa óssea e osteoporose.

A osteoporose caracteriza-se como uma doença sistêmica, com redução da massa óssea e desorganização estrutural do tecido ósseo, predispondo os indivíduos à fragilidade esquelética, aumentando a susceptibilidade às fraturas e representando um importante desafio para a saúde pública mundial (MAHL *et al.*, 2008; NAMS, 2021; PINTO NETO *et al.*, 2002; RADOMINSKI *et al.*, 2004; TAVARES *et al.*, 2016). 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). De acordo com estimativas do 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 osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos, além de causar grande impacto devido ao aumento do risco de fratura e do elevado custo relacionado ao tratamento clínico-cirúrgico (BACCARO *et al.*, 2015; BRASIL, 2014; MARQUES-NETO; LEDERMAN, 1995; MARTINI *et al.*, 2009; PINHEIRO; EIS, 2010).

O diagnóstico precoce da osteoporose pode prevenir fraturas, 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).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu, em 1994, critérios de diagnóstico da osteoporose baseados no T-score. o desafio é investigar outros métodos de diagnóstico que possam auxiliar no reconhecimento precoce da doença (MARANDI *et al.*, 2010). A dificuldade e o alto custo do tratamento para o sistema de saúde (BACCARO *et al.*, 2015). tornam pertinente o desenvolvimento de métodos

capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas.

Por se tratar de uma doença sistêmica, a osteoporose também afeta os maxilares (ALONSO *et al.*, 2016). Inúmeros estudos correlacionam a osteoporose com doença periodontal (DP), perda óssea horizontal e as mudanças na quantidade e qualidade dos ossos maxilar e mandibular (HONG *et al.*, 2021; JONASSON; RYTHÉN, 2016; LOPES *et al.*, 2008; MAFETANO *et al.*, 2007; WATANABE *et al.*, 2012). A DP e a osteoporose possuem fatores de risco em comum, como o tabagismo, o déficit no estado nutricional, a idade e terapia com glicocorticosteróides (PASSOS *et al.*, 2010; PENONI *et al.*, 2016). Tem sido sugerido que a perda de massa óssea sistêmica aumenta o risco de desenvolvimento de fraturas osteoporóticas e que afeta a mandíbula simultaneamente, aumentando o risco de DP e, conseqüentemente, a perda dentária (HONG *et al.*, 2021; KIM *et al.*, 2015). Estudos apontam que a osteoporose resultante da deficiência estrogênica, durante o período do climatério poderia influenciar o desenvolvimento da DP (GOMES-FILHO *et al.*, 2007; INAGAKI *et al.*, 2005; LOPES *et al.*, 2008; MAFETANO *et al.*, 2007; TAGUCHI *et al.*, 2005; WACTAWSKI-WENDE *et al.*, 2005).

Além disso, vários estudos na literatura, demonstraram relação entre a densidade mineral óssea (DMO) da mandíbula e a encontrada nos exames padrão de DXA. Desde 1980 são realizadas tentativas empregando-se diferentes técnicas para avaliação da DMO em mandíbula (JONASSON; RYTHÉN, 2016). Desse modo, a Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC) e a radiografia panorâmica (RP) pode fornecer parâmetros que se bem definidos e correlacionados com os padrões ouro do DXA. Os hábitos alimentares também se mostram influentes no desenvolvimento e tratamento da Osteoporose. Contudo, estudos demonstram o efeito de outros nutrientes na Osteoporose ainda são escassos, sendo mais descrito a relação com minerais, proteínas ou consumo de frutas e vegetais (PRENTICE, 2004). Dessa forma, a avaliação do estado nutricional se faz necessário para melhor aconselhamento nutricional.

Diante do exposto, estudos em populações com risco aumentado para osteoporose, como pacientes em uso de IA, podem contribuir para obtenção de dados que subsidiem protocolos de cuidados para a saúde geral e bucal deste grupo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

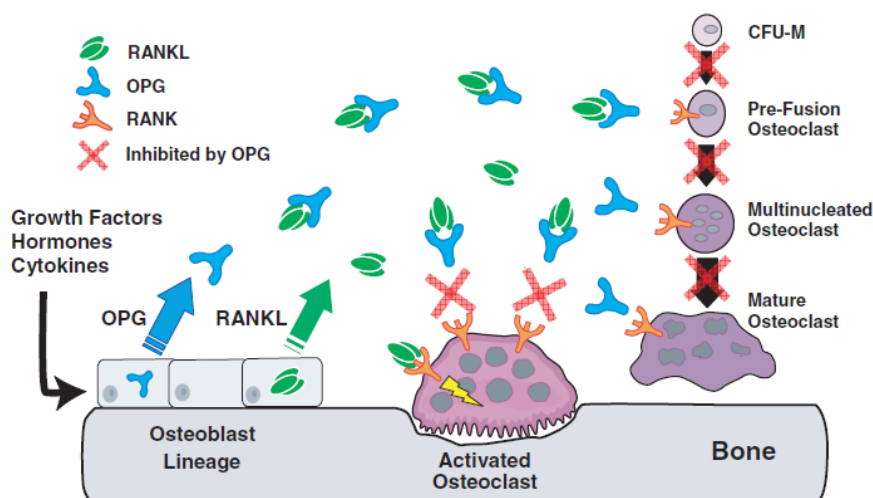
2.1 Osteoporose: aspectos gerais e etiopatogênese

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, contudo, 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 (KANIS *et al.*, 2019; 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; NAMS, 2021). 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 κ 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 κ 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, dentre estes o paratormônio (PTH), 1,25-dihydroxyvitamina D (Vit D), estrógeno e a calcitonina (AMADEI *et al.*, 2006; KEARNS *et al.*, 2008).

A Figura 1 ilustra a ação da via RANK/RANKL/OPG no processo de osteoclastogênese e reabsorção óssea.

Figura 1 – Participação do eixo RANK/RANKL/OPG na atividade osteoclástica



Legenda: O ligante do receptor ativador do fator nuclear *kappa* B (RANKL) é produzido por osteoblastos sob a influência de fatores de crescimento, hormônios e citocinas. Os osteoblastos e células estromais produzem a osteoprotegerina (OPG), que se liga ao RANKL inativando-o. Na ausência de OPG, RANKL ativa seu receptor ativador do fator nuclear *kappa* B (RANK), encontrado no osteoclasto e em células precursoras de osteoclastos. A interação RANK/RANKL leva a ativação de osteoclastos. As respostas induzidas via RANK/RANKL são totalmente inibidas por OPG.

Fonte: Adaptado de 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 as IL-1, IL-6, IL-11, IL-15 e IL-17 podem estimular a expressão do ligante do RANKL (GILLESPIE, 2007). As IL-6 e IL-11 são influenciadas por hormônios tais como estrogênio, hormônio da paratireoide (PTH), Vit D 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 densidade mineral óssea (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 (NAMS, 2021). 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; NAMS, 2021).

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

Risco	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, IA 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 glicocorticoides (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 Inibidores de aromatase (IA)

Vários cânceres de mama dependem de estrogênios 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; 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. Os IA atuam na enzima aromatase P450, que é responsável pela conversão de hormônios esteroidais, diminuindo assim os níveis de estrogênio circulante (GHAZI; ROUX, 2009).

Considera-se IA de primeira geração a aminoglutetimida, de segunda geração, o fedrazol e o formestano, e os de terceira geração, atualmente de maior relevância clínica, o anastrozol, letrozol, voronazol e exemestano (GOSS; STRASSER, 2001). Estas moléculas são divididas quanto ao tipo de inibição enzimática, em inibidores e inativadores. Os inibidores apresentam estrutura não esteroide ou chamados tipo I e os inativadores, estrutura esteroide ou chamados de tipo II. Os esteroidais ou tipo I ligam-se a enzima temporariamente impedindo a aromatização esteroide sendo que esse efeito depende da utilização da droga. Podem ser inibidores seletivos como o anastrozol e letrozol e não seletivos como a aminoglutetimida. Os não esteroidais, tipo II ligam-se de forma definitiva a enzima formando uma ligação irreversível que resulta em uma inativação permanente. Todas as classes são chamadas de IA. Inibidores da terceira geração como exemestano, anastrozol, letrozol são mais potentes que os da primeira geração (GHAZI; ROUX, 2009; OSBORNE; TRIPATHY, 2005).

O anastrozol tornou-se disponível em 1995, sendo uma substância ativa, potente, altamente seletiva e bem tolerada. (BAUM *et al.*, 2002; EASTELL *et al.*, 2006). É utilizado como uma alternativa no tratamento hormonal adjuvante pois apresentam efeitos colaterais mais favoráveis do que o Tamoxifeno. O Tamoxifeno está associado a sangramento vaginal, e outros eventos adversos raros como câncer de endométrio e tromboembolismo (BAUM *et al.*, 2002; GHAZI; ROUX, 2009). O anastrozol melhora as taxas de sobrevida livre da doença, porém, em contrapartida, tem sido relacionado

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 9.366 pacientes pós-menopausa (idade média de 64,4 anos) dentre estas, 7.839 (84%) eram hormônio positivo. Os pacientes foram randomizados igualmente entre anastrozol, tamoxifeno e uma combinação de ambos. O resultado demonstrou 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 com maior taxa de fratura comparado ao tamoxifeno. 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 densidade mineral óssea (DMO). A reabsorção óssea e os marcadores de formação óssea diminuíram 34% no grupo anastrozol e 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 IA deve ser controlado como em mulheres pós-menopáusicas sem câncer, sendo a terapia IA 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 IA incluindo, outros tratamentos de câncer, etnia asiática ou caucasiana, idade superior a 65 anos, história de fratura prévias, baixo índice de massa corporal (IMC), desnutrição, história familiar de osteoporose, etilismo, tabagismo, uso de corticosteroides, 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).

O estudo MA-17 randomizou 5.187 pacientes (média de idade 62,2 anos) e comparou a evolução de pacientes pós-menopáusicas tratadas com cinco anos adicionais de letrozol ou placebo após encerrar a adjuvância hormonal com cinco anos de tamoxifeno. Após um acompanhamento de 2,4 anos, 207 eventos (recidivas locais ou à distância ou câncer de mama contralateral) havia ocorrido; 75 no grupo tratado

com letrozol e 132 no grupo tratado com placebo. As sobrevidas livres de doença estimadas em 4 anos foram 93% para o letrozol e 87% para o placebo. Nas mulheres que receberam letrozol, foram relatados novos diagnósticos de osteoporose (5,8% *versus* 4,5%, respectivamente, após 2 anos e 8,1% *versus* 6%, respectivamente, após 3 anos). O critério de diagnóstico de osteoporose não foi descrito no estudo, se foi avaliado através de fratura ou na densidade óssea. Não houve diferença na incidência de fraturas. A maioria dos eventos adversos relatados pelo letrozol, foi de grau 1 ou 2 onde foi associado maior incidência de fogachos (47,2% *versus* 40,5%), artrite (5,6% *versus* 3,5%), artralguas (21,3% *versus* 16,6%) e mialgias (11,8% *versus* 9,5%). Por outro lado, sangramento vaginal foi mais comum com o placebo (6% *versus* 4,3%) (CASSOL; GARICOCHEA, 2006; GHAZI; ROUX, 2009).

O subprotocolo ósseo do MA-17, 226 pacientes foram avaliadas para variação percentual de perda de massa óssea e nos marcadores ósseos. Os pacientes com letrozol (n=122) tiveram uma queda significativa em DMO total do quadril em comparação com o placebo (n=104) a partir da linha de base (-3,6% *versus* -0,71%) e uma diminuição significativa na DMO da coluna lombar (-5,35 *versus* -0,7%) aos 24 meses. O Letrozol também aumentou os marcadores de reabsorção óssea N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 (NTX) e C-telopeptídeo de colágeno tipo I (CTX) aos 24 meses (57% e 17%, respectivamente). O estudo revelou taxas de perda de massa óssea com letrozol foram semelhantes às encontradas em pacientes tratadas com anastrozol no estudo ATAC. Como conclusão, o uso de letrozol após cinco anos de um agente protetor como o tamoxifeno tem efeitos gerais mínimos na saúde óssea. Estima-se que o aumento esperado na densidade mineral óssea obtido com cinco anos de uso de tamoxifeno, seguido pela perda estimada com letrozol, resultaria em uma perda global em 10 anos similar à causada apenas pela idade (CASSOL; GARICOCHEA, 2006; GHAZI; ROUX, 2009).

O *Intergroup Exemestane Study* (IES) é um grande estudo duplo-cego e randomizado projetado para comparar após a utilização de 2 a 3 anos de tamoxifeno adjuvante, a troca para o IA exemestano ou a manutenção do tamoxifeno até o final dos 5 anos pretendidos de adjuvância. Um total de 4.742 pacientes (média de idade de 64 anos) foram randomizados; 2.362 pacientes foram aleatoriamente designados para mudar para exemestano e 2.380 para continuar a receber tamoxifeno. Após um acompanhamento de 30,6 meses, reduções significativas nos primeiros eventos relacionados ao câncer, sobrevida livre de doença e mama contralateral o câncer foi

visto no grupo exemestano. O exemestano foi associado com maior incidência de artralgias e diarreia, mas sintomas ginecológicos, eventos tromboembólicos, sangramento vaginal e câimbras foram mais comuns com tamoxifeno. Fraturas foram relatadas mais frequentemente no grupo do exemestano do que no grupo do tamoxifeno, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (3,1% *versus* 2,3%).

O sub estudo ósseo do IES avaliou a variação percentual da DMO no quadril e do quadril total em 206 pacientes. Os pacientes que trocaram de tamoxifeno para exemestano perderam 2,7% de DMO da coluna lombar após 6 meses e 3,2% após 12 meses. Para os pacientes que continuaram com o tamoxifeno, a alteração óssea média foi de 0,2% na espinha após 6 e 12 meses. Especula-se que as perdas relativamente rápidas nos primeiros seis meses de exemestano devam-se tanto a retirada do agente protetor tamoxifeno, quanto ao efeito direto da inibição da aromatase (CASSOL; GARICOCHEA, 2006; GHAZI; ROUX, 2009).

Neste estudo incluiu-se pacientes em uso de IA por representarem uma amostra de pacientes com perda de massa óssea devido à supressão de estrogênios induzida por medicamento. Todas as pacientes devem ter uma avaliação inicial do seu risco de fratura (RAMCHAND *et al.*, 2019), deve incluir um histórico detalhado, exame físico, avaliação laboratorial e da DMO avaliada pelo DXA, para triagem de perda de massa óssea e osteoporose. (RAMCHAND *et al.*, 2019).

2.3 Epidemiologia

O câncer de mama foi o câncer mais comumente diagnosticado em mulheres com uma incidência estimada de 2,3 milhões de novos casos por ano em todo o mundo em 2020 (SUNG *et al.*, 2021).

As taxas de incidência de câncer de mama estão aumentando rapidamente em países da América do Sul, África e Ásia bem como em países asiáticos de alta renda como o Japão e República da Coreia, onde as taxas são historicamente baixas. Mudanças dramáticas no estilo de vida, socioculturais e ambientes criados por economias em crescimento e um aumento da proporção de mulheres na força de trabalho industrial tiveram um impacto sobre a prevalência de câncer de mama, os fatores de risco - hormonais (contraceptivos orais, menarca precoce, idade avançada na menopausa, terapia hormonal da menopausa) e fatores de risco relacionados ao

estilo de vida (ingestão de álcool, excesso de peso corporal, sedentarismo), o adiamento de ter filhos e ter menos filhos, resultaram em uma convergência para aumento do câncer de mama (SUNG *et al.*, 2021). Estudos nos Estados Unidos e Europa relatam aumento da incidência do câncer de mama receptor positivo de estrogênio, e taxas menores para o câncer de mama estrogênio receptor negativo (SUNG *et al.*, 2021). O IA é um medicamento utilizado para o tratamento de câncer de mama receptor positivo de estrogênio, que induz a supressão estrogênica causando aumento da remodelação óssea e maior risco de perda óssea e osteoporose e maior risco de fraturas (RAMCHAND *et al.*, 2019).

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 (BRASIL *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; KANIS *et al.*, 2019). As complicações clínicas da osteoporose incluem fraturas, as quais ocorrem principalmente no colo do fêmur, vértebras e extremidade distal do rádio, dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade (KANIS *et al.*, 2013). 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.

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 subsequentes e 20% morrem no ano seguinte ao da fratura, conforme dados norte-americanos (KANIS *et al.*, 2013). No Brasil, um estudo realizado no Rio de Janeiro, em hospitais públicos, revelou mortalidade de 23,6% nos 3 meses subsequentes à fratura de fêmur (PEREIRA, 2003). Em um 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 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 (BRASIL, 2012). Moraes *et al.* (2014) relatam sobre os gastos do Ministério da Saúde do Brasil para o tratamento da osteoporose no período 2008–2010 foram aproximadamente US\$ 34.035.000 (MORAES *et al.*, 2014). Em relação ao custo do exame de DXA para diagnosticar a osteoporose os dados mostraram que no mesmo período as mulheres realizaram 295.935 exames de DXA no sistema público de saúde e que nesse período de 3 anos os custos representaram um gasto total de aproximadamente US\$ 8.605.000, ou seja US\$ 29,07 por exame (MORAES *et al.*, 2014). Atualmente, um exame de DXA no SUS equivale a R\$ 55,10 (SIGTAP, 2022) ou aproximadamente US\$ 10,57 (BCB, cotação dólar; 1USD = R\$ 5.21 em 07/08/2022).

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).

2.4 Critérios de diagnóstico

O diagnóstico precoce da osteoporose pode prevenir fraturas e outras consequências da fragilidade óssea e baseia-se na anamnese, 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 *turnover* 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 seguida do osso cortical (FEHÉRVÁRI *et al.*, 2013; TAVARES *et al.*, 2016).

Vários métodos são utilizados no estudo da osteoporose. As principais técnicas são: 1) Densitometria óssea realizada pela técnica de absorciometria de energia dupla de raios X (DXA, do inglês, *dual energy X-ray absorptiometry*), considerada padrão ouro para esse diagnóstico, 2) radiografia convencional (RX), 3) tomografia óssea periférica (TC), 4) ultrassonometria (US) de calcâneo, e 5) ultrassonometria de falanges (DEMO) (ANDRADE *et al.*, 2015).

A avaliação da densidade mineral óssea (DMO) está indicada nos seguintes casos (BRANDÃO *et al.*, 2009; LEWIECKI *et al.*, 2008; LEBOFF *et al.*, 2022):

- 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 Reumatoide ou uso de glicocorticoides na dose de 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses.

2.4.1 *Dual energy x-ray absorptiometry (DXA)*

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu, em 1994, critérios de diagnóstico da osteoporose baseados no T-score. O T-score é calculado em desvio padrão, tendo como referência a densidade mineral óssea (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).

O *DXA* é um aparelho de medida de densitometria óssea gerador de duplo feixe de raios-X considerado o padrão-ouro para se medir a DMO. O *DXA* é um método não invasivo que emprega doses de radiação baixas (FRAZÃO; NAVEIRA, 2006). No entanto, devido ao alto custo, a técnica *DXA* não é recomendada pela OMS para rastreamento populacional de osteoporose (WHO, 2004) e o desafio é investigar outros métodos de diagnóstico que possam auxiliar no reconhecimento precoce da doença (MARANDI *et al.*, 2010).

2.5 Tratamento

O tratamento da osteoporose normalmente é baseado em 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 são utilizados e incluem agentes antirreabsortivos, como terapia de reposição hormonal, moduladores seletivos de receptores de estrogênio e calcitonina, bisfosfonatos e anticorpo monoclonal anti-RANKL, conhecido como denosumabe ou Prolia® (DRAKE *et al.*, 2015; NAMS, 2021; UYANNE *et al.*, 2014).

2.5.1 Bisfosfonatos (BFs)

Bisfosfonatos (BFs) são fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas como osteoporose e também prevenção de metástases ósseas. Quimicamente os BFs são estruturalmente análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e possuem afinidade com a hidroxiapatita do osso (DRAKE *et al.*, 2015; UYANNE *et al.*, 2014;). Apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (PO_3) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2 (KHAN *et al.*, 2015). Uma cadeia lateral variável que pode ser nitrogenada (etidronato, clodronato, tiludronato) ou não nitrogenada (pamidronato, ibandronato, zoledronato, risedronato e alendronato), que

determina o maior ou menor potencial de inibição da reabsorção óssea (DRAKE *et al.*, 2015; IZZOTTI *et al.*, 2013; UYANNE *et al.*, 2014).

Os BFs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea mineralizada por longos períodos de tempo. Os BFs reduzem a reabsorção óssea por meio da inibição do recrutamento e indução da apoptose de osteoclastos. Além disto, estimulam a atividade osteoblástica (CHENG *et al.*, 2009; KHAN *et al.*, 2015). Com a redução da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento como TGF- β e IGF-I e de outros peptídeos da matriz óssea. O uso de BFs impacta também na resposta imune, como demonstrado por alguns estudos que observaram expressão gênica diferenciada de fatores ligados a resposta inflamatória (ex. citocinas IL-6, IL-17, TNF- α), e genes associados a função de barreira e cicatrização como FGF9, GMCSF, CTGF e MMP7 (KALYAN *et al.*, 2015; TALAAT *et al.*, 2015; TSENG *et al.*, 2015). Apesar dos resultados favoráveis do uso de BFs em várias doenças ósseas, e até mesmo no tratamento da periodontite (LANE *et al.*, 2005; TAKAISHI *et al.*, 2003), diversos casos de MRONJ têm sido associados ao uso desses medicamentos (KHAN *et al.*, 2015; RUGGIERO *et al.*, 2022; WEI *et al.*, 2012). As causas da MRONJ ainda não estão bem estabelecidas, mas parecem resultar de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção e hipovascularização (NOVINCE *et al.*, 2009; RUGGIERO *et al.*, 2022).

2.5.2 Denosumabe

O denosumabe é um anticorpo monoclonal (IgG2) que interfere especificamente na via RANKL/RANK/OPG, reduzindo a reabsorção óssea. Este medicamento é utilizado no tratamento da osteoporose, de determinadas formas metastáticas de neoplasias e em menor extensão, no Mieloma Múltiplo (BURKIEWICZ *et al.*, 2009). O denosumabe tem alta especificidade e afinidade de ligação ao RANKL, de forma similar à OPG, tornando o RANKL inativo (BURKIEWICZ *et al.*, 2009). Desta forma, sua ação inibe a formação e atividade de osteoclastos (CUMMINGS *et al.*, 2009).

O denosumabe é administrado por via subcutânea, é de absorção rápida e sua concentração sérica é detectável em aproximadamente uma hora. Em mulheres saudáveis pós-menopausa, as concentrações séricas ocorrem 5 a 21 dias após a administração de dose única. As concentrações podem permanecer detectáveis por

até 9 meses ou mais e o denosumabe não é incorporado no osso (BURKIEWICZ *et al.*, 2009). O estudo multicêntrico FREEDOM avaliou 7.868 pacientes, e comparou 3.933 mulheres em uso do denosumabe com 3.935 em uso de placebo. O principal desfecho avaliado foi a redução de fraturas por osteoporose. Os resultados demonstraram uma redução significativa das fraturas no grupo tratado. O denosumabe também aumentou significativamente a DMO (CUMMINGS *et al.*, 2009).

Por não ser depositado no osso e, portanto, não permanecer por muito tempo como ocorre com BFs, foi sugerido que a ocorrência de MRONJ seria improvável nos pacientes do estudo FREEDOM. De fato, não foi observado nenhum caso de MRONJ no grupo tratado com denosumabe (CUMMINGS *et al.*, 2009). Entretanto outros estudos relatam sua ocorrência (LIPTON *et al.*, 2012; SAAD *et al.*, 2012; YONEDA *et al.*, 2016).

Desta forma, estudos mais detalhados que analisam a condição bucal correlacionando com exames imaginológicos específicos para análise de ocorrência de MRONJ em pacientes em uso de denosumabe são necessários.

A revisão sistemática realizada por Khan *et al.* (2015) de 2003 a 2014 relata a importância da saúde bucal e sua influência na ocorrência da MRONJ, além disso relata os avanços da tomografia computadorizada de feixe de cone avaliando a arquitetura cortical e esponjosa com menor exposição à radiação na sua avaliação.

2.6 Estado nutricional e osteoporose

Os hábitos alimentares se mostram influentes no desenvolvimento e tratamento da osteoporose, principalmente o consumo de cálcio e vit D (JENISHI *et al.*, 2007). Contudo, estudos demonstram o efeito de outros nutrientes na osteoporose ainda são escassos, sendo mais descrito a relação com minerais, proteínas ou consumo de frutas e vegetais (PRENTICE, 2004). Fatores dietéticos também modulam o acúmulo de gordura corporal e induzem disfunção metabólica (NG *et al.*, 2010; SAMPEY *et al.*, 2011). Numerosos estudos demonstraram a associação entre o consumo de dietas ricas em lípidos com o desenvolvimento de obesidade em humanos e animais (BUETTNER *et al.*, 2007; CAMERON-SMITH *et al.*, 2003; LEE *et al.*, 2011; SHEPARD *et al.*, 2001; WEISBERG *et al.*, 2006). Além disso, sabe-se também que o aumento da ingestão de carboidratos, principalmente refinados, podem contribuir com a obesidade e doenças relacionadas (FERREIRA *et al.*, 2011; LUMENG *et al.*, 2007).

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pela expansão do tecido adiposo, que é um órgão metabolicamente ativo e produtor de adipocitocinas, que interagem com todo o organismo, uma vez que têm funções tanto endócrinas como inflamatórias (BALISTRERI *et al.*, 2010; GREENBERG; OBIN, 2006). Dessa forma, o estabelecimento do estado de inflamação crônica de baixa intensidade presente na obesidade não afeta apenas o tecido adiposo, mas também o cérebro, coração, pâncreas, fígado, sistema reprodutivo e esquelético (CAO, 2011; GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003). De fato, além da obesidade, a expansão do tecido adiposo está associada também a comorbidades, tais como resistência à insulina, *Diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, câncer, doença hepática, doenças ósseas, entre outros (GUH *et al.*, 2009). Além da forte associação entre obesidade e outras comorbidades metabólicas, algumas doenças periféricas, como a osteoporose, também se tornaram o foco de preocupação em relação à influência da obesidade como fator de risco para o seu desenvolvimento. Indivíduos com maior Índice de Massa Corporal (IMC) foram associados com menor DMO na lombar para a idade (GKASTARIS *et al.*, 2020; GRECO *et al.*, 2010; HUA *et al.*, 2021). Contudo, ainda é controverso a real influência da obesidade na osteoporose, com dados também mostrando um efeito protetor (MIGLIACCIO *et al.*, 2011).

As doenças inflamatórias intestinais são condições também consideradas como fatores de risco para osteoporose (CASHMAN, 2008), pois causam má absorção de nutrientes, desnutrição em geral, diminuição da biodisponibilidade de cálcio e vitamina D, menor índice de massa corporal (IMC) e massa muscular reduzida (CASHMAN, 2008; VISWANATHAN; SYLVESTER, 2008). Mais de 75% dos indivíduos não tratados com doença celíaca apresentam baixa DMO (CASHMAN, 2008).

A saúde bucal é um importante fator que contribui para boa nutrição e a saúde em geral. Alterações como a doença periodontal (DP), cáries e redução do fluxo salivar (hipossalialia) podem afetar os hábitos alimentares e o estado nutricional (PALMER, 2001). A manutenção de uma boa saúde bucal e a capacidade mastigatória melhora a qualidade de vida e ajuda a garantir a ingestão dietética adequada. Um estudo mostrou que indivíduos com uma ou duas próteses totais apresentaram um declínio de 20% na qualidade da dieta em comparação com aqueles com pelo menos uma prótese parcial (PAPAS *et al.*, 1987). Em outro estudo, os indivíduos edêntulos consumiam menor quantidade de fibra, caroteno e vegetais e apresentavam aumento

do colesterol e gordura saturada em relação aos pacientes com 25 ou mais dentes (JOSHIPURA *et al.*, 1996). Próteses totais também podem afetar o sabor e deglutição, especialmente se são próteses totais superiores, que recobrem as papilas gustativas encontrados na parte superior do palato prejudicando efetivamente a sensação de gosto. Além disso, quando o palato superior é coberto, torna-se difícil detectar a localização do alimento na boca (PALMER, 2001). Portanto, identificar fatores relacionados a condição de status bucal e correlacionar com estado nutricional e osteoporose torna-se relevante.

2.7 Status bucal x osteoporose

2.7.1 Alterações do osso alveolar

Por se tratar de uma doença sistêmica, a osteoporose também afeta os maxilares (ALONSO *et al.*, 2016; HONG *et al.*, 2021). Vários estudos correlacionam a osteoporose com doença periodontal (DP), 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 do osso alveolar mandibular está correlacionada com a DMO e esse osso é significativamente mais fino 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 radiografia panorâmica (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 radiografia panorâmica pode ser considerada uma ferramenta útil para prever baixa DMO e risco de osteoporose em mulheres na menopausa.

Desde 1980 são realizadas tentativas empregando-se diferentes técnicas para avaliação da DMO em mandíbula (JONASSON; RYTHÉN, 2016). A introdução da Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC) no final da década de 1990 foi significativa e mudou este cenário. O estudo conduzido por Koh e Kim (2011) propuseram a adaptação de alguns índices radiométricos utilizados em radiografias panorâmicas 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 radiométricos empregados em TCFC como preditores de baixa DMO.

Desse modo, a TCFC e a RP pode fornecer parâmetros que se bem definidos e correlacionados com os padrões ouro do *DXA* podem ser empregados para avaliar índices indicadores de osteoporose, aumentando assim as possibilidades de rastreamento e detecção precoce e se comparados concomitante com índices radiomorfométricos da radiografia panorâmica.

2.7.1.1 Mensuração por meio da radiografia panorâmica – Índices radiomorfométricos

A grande maioria dos estudos que avaliam índices radiomorfométricos através da radiografia panorâmica utiliza-se de uma análise da morfologia da cortical mandibular proposta por Klemetti *et al.* (1994). O índice de Klemetti ou também chamado de índice cortical mandibular (ICM) foi utilizado para avaliar a qualidade óssea e observar os sinais de osteoporose. Refere-se à uma análise qualitativa da forma da cortical mandibular inferior e é dividida em três grupos:

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

Vários estudos na literatura, demonstraram relação entre a DMO da mandíbula e a encontrada nos exames padrão de *DXA*.

Nakamoto *et al.* (2003), propuseram que 27 dentistas avaliassem a aparência da cortical mandibular de 100 radiografias panorâmicas de mulheres pós-menopausa. As avaliações foram de acordo com o índice de Klemetti. O estudo concluiu que a radiografia panorâmica pode ser utilizada para identificar mulheres pós menopausa que apresentam baixa DMO (NAKAMOTO *et al.*, 2003).

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).

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. (MOLANDER *et al.*,2004; TAGUCHI *et al.*,2006).

2.7.1.2 Mensuração por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC)

O exame computadorizado 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 de tipos de corticais inferiores de mandíbulas 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 (pontuação t coreana) 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. As imagens TCFC foram obtidas a partir da região do forame mental unilateral e foram utilizadas as medidas de Ledgerton para panorâmicas modificadas. Os índices são:

- a) CTCI (índice cortical da tomografia computadorizada):** Indica o índice cortical mandibular (ICM). Representando o tipo de córtex inferior mandibular e são avaliados a partir de imagens sagitais. É avaliado visualmente, distalmente ao forame mental bilateral e classificado segundo a classificação de Klemetti.
- CTCI tipo 1: A margem endosteal do córtex inferior é lisa e uniforme em ambas as extremidades.
 - CTCI tipo 2: A margem endosteal mostra defeitos semilunares ou parece 1 a 2 camadas de resíduos endosteais corticais.

– CTCI tipo 3: O córtex é obviamente poroso com resíduos endosteais densos.

- b) CTMI (Índice Mental da Tomografia Computadorizada):** Representa o índice mental (MI) que é a largura cortical mandibular na região do forame mental, conforme descrito por Ledgerton *et al.* (1997) e é medido pela espessura do córtex mandibular numa linha que é perpendicular a uma linha tangente a borda inferior da mandíbula na região do forame mental.
- c) CTI (Índice mandibular da Tomografia Computadorizada):** Simboliza o índice mandibular panorâmico (PMI), sendo a razão entre a espessura do córtex mandibular e a distância entre o meio do forame mental e o córtex mandibular inferior. É medido na imagem coronal e a medição é feita de ambos os lados e o valor médio é utilizado na análise estatística (KOH; KIM, 2011; MOSTAFA *et al.*, 2016).

O estudo demonstrou uma correlação significativa no CTI (s) CTI (i) e CTCI. Houve diferença significativa entre os grupos de pacientes normais e pacientes osteoporóticos. O CTMI 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).

Güngör *et al.* (2016) fez um estudo mais completo, utilizando-se diferentes métodos, incluindo índices radiométricos, medidas de valores de TCFC, análise de histograma (HA) que utilizava a informação de brilho e cor para cada região transformando em expressão numérica para determinar a DMO do local e análise de dimensão fractal (DF). A DF faz uma análise estatística de textura baseada em matemática fractal, é usado para descrever formas complexas e padrões estruturais e tem sido utilizada para examinar a microestrutura do osso trabecular, comparando-se os resultados obtidos com os valores de *DXA* (GÜNGÖR *et al.*, 2016). O estudo envolveu 90 pacientes que foram divididos em 3 grupos, 26 pacientes com idade entre 48 e 71 anos foram incluídos como grupo com osteoporose, 33 pacientes com idade entre 35 a 66 anos foram incluídos como grupo com osteopenia e 31 pacientes com idades entre 24 e 63 anos foram incluídos no grupo saudável. O estudo mostrou que mudanças no osso da mandíbula associado a osteoporose podem ser definidas por

medidas de índice radiomorfométrico, valores de TC e dentre outros como HA e FD, proporcionando uma vantagem na determinação do estado do osso da mandíbula (GÜNGÖR *et al.*, 2016).

Brasileiro *et al.* (2017) mensurou cortes transversais através de índices quantitativos de 60 mulheres pós menopausa para a identificação de baixa densidade mineral comparando com os resultados obtidos pelo exame *DXA*. Foi avaliada a região de forame mental, bilateralmente, utilizando os índices CTMI, CTI(I) e CTI(S), utilizados por Koh e Kim (2011), encontrado diferenças significativas entre os grupos normal, osteopenia e o osteoporose, validando a utilização destes índices para a identificação de mulheres com baixa DMO e como ferramenta na triagem de pacientes osteoporóticos.

Novos índices radiomorfométricos foram avaliados em tomografias de acordo com o estudo de Barra *et al.* (2021), primeiro estudo que avaliou e validou novos índices tomográficos quantitativos na cortical mandibular em outras regiões e não só a região de forame mental. Os seguintes índices foram mensurados:

- a) **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.
- b) **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.
- c) **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.
- d) **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 ($P=0,019$). 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 em 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.

2.7.2 Doença periodontal

Por se tratar de uma doença sistêmica, a osteoporose também afeta os maxilares (ALONSO *et al.*, 2016; HONG *et al.*, 2021). Vários estudos correlacionam a osteoporose com doença periodontal (DP), 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 do osso alveolar mandibular está correlacionada com a DMO e esse osso é significativamente mais fino em mulheres com osteopenia e osteoporose (JONASSON; RYTHÉN, 2016).

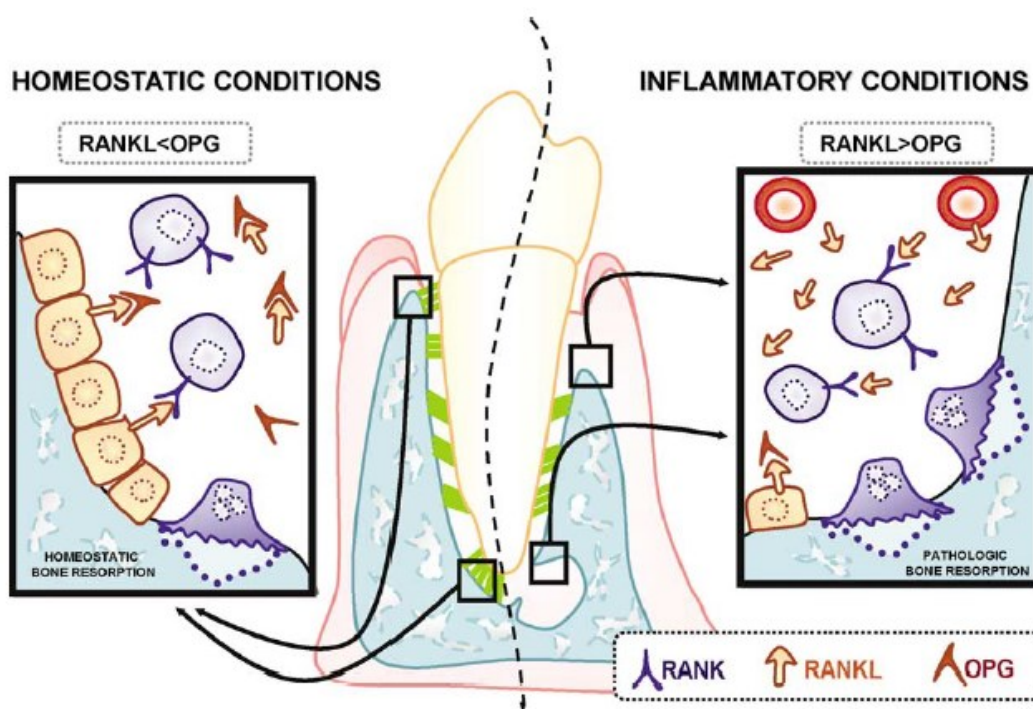
A doença periodontal (DP) é uma doença infecciosa inflamatória causada por microrganismos que colonizam os tecidos ao redor dentes (EKE *et al.*, 2012). A DP é caracterizada por infiltração de leucócitos, perda de tecido conjuntivo, reabsorção de osso alveolar e formação de bolsa periodontal (EKE *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2008; PENONI *et al.*, 2016). O diagnóstico da DP é baseado na severidade da doença e extensão da perda de inserção clínica e sondagem de profundidade, podendo ser classificada em periodontite leve, moderada ou severa (EKE *et al.*, 2012). Atualmente, a DP é classificada com os critérios propostos em 2018 para periodontite e agrupados em indivíduos sem periodontite (saudáveis) e indivíduos com periodontite estágios I, II, III ou IV (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

A possível correlação pela qual a perda óssea sistêmica pode agravar a DP é que a densidade mineral óssea (DMO) reduzida pode facilitar a reabsorção do osso

alveolar causada pela DP. Outra explicação seria que os fatores sistêmicos da remodelação óssea poderiam modificar a resposta tecidual local frente à infecção periodontal. Dessa forma, os indivíduos com osteoporose e que apresentam DP poderiam apresentar diferentes respostas com relação à produção de mediadores inflamatórios nos tecidos periodontais com potencial impacto no curso da DP (TEZAL *et al.*, 2000).

A DP está associada ao aumento da produção do RANKL e à diminuição dos níveis de osteoprotegerina (OPG) na saliva e no fluido gengival crevicular, resultando no aumento da relação RANKL/OPG (BELIBASAKIS; BOSTANCI, 2012). Da mesma forma, o aumento desta relação é observado na osteoporose pós-menopausa (JABBAR *et al.*, 2011). A modulação da expressão dessas moléculas pode ser um possível elo entre a inflamação e a reabsorção óssea alveolar observada na DP associada à osteoporose (JABBAR *et al.*, 2011), conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Sistema RANK/RANKL/OPG no osso alveolar e tecidos periodontais

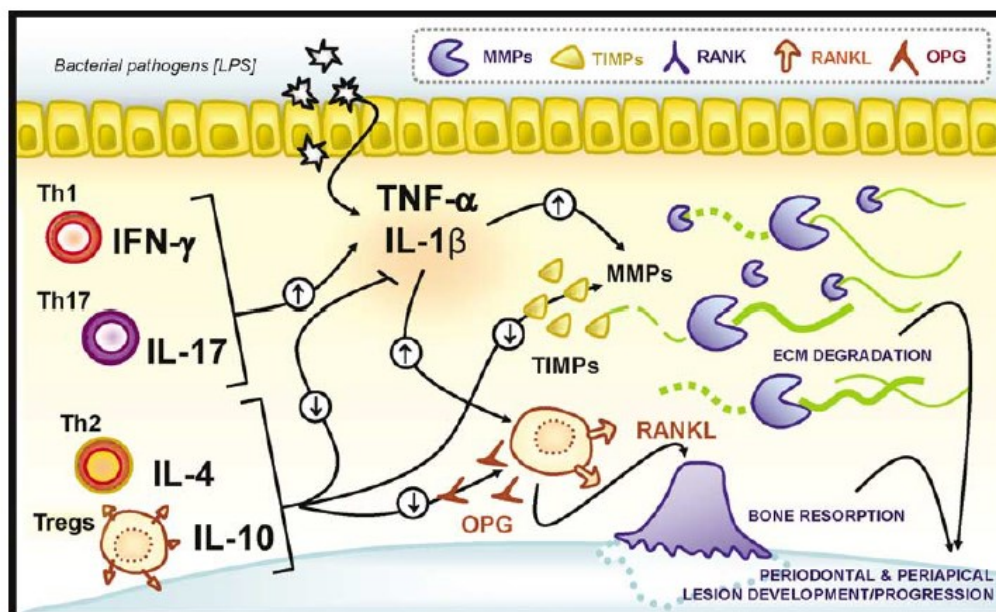


Legenda: O equilíbrio RANKL/OPG é um fator importante na regulação da reabsorção óssea no periodonto e em lesões periapicais. Na condição de homeostase (lado esquerdo), os níveis de RANKL restringe a osteoclastogênese e a reabsorção óssea. Com um estímulo inflamatório, a razão RANKL/OPG aumenta nos tecidos periodontais levando a estimulação da atividade dos osteoclastos e reabsorção óssea.

Fonte: GRAVES *et al.*, 2011.

O aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias interleucina-1 (IL-1 β), IL-6 e TNF- α está implicado na patogênese e progressão da DP (JABBAR *et al.*, 2011; MUNDY, 2007). A produção de endotoxina lipopolissacarídeo (LPS) por periodontopatógenos induz a expressão de IL-6 que por sua vez induz a osteoclastogênese e ocasiona a reabsorção óssea (GRAVES *et al.*, 2011) (FIGURA 3).

Figura 3 – Regulação de citocinas na degradação da matriz extracelular e reabsorção óssea periodontal



Legenda: A presença de patógenos periodontais desencadeiam uma reação inflamatória e as citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IL-1 β , que estimulam a expressão e ativação de MMPs que degradam a matriz do tecido conjuntivo extracelular. As citocinas, tais como TNF- α pode estimular a osteoclastogênese de forma independente enquanto outras citocinas estimulam a expressão de RANKL que leva à formação de osteoclastos e a atividade de reabsorção óssea. A resposta imune leva a um processo inflamatório aumentado e eleva a reabsorção óssea. As citocinas pró-inflamatórias geralmente induz à amplificação e contribui para a progressão da doença periodontal. Por outro lado, as citocinas produzidas por células Th2 e Tregs, tais como IL-4 e IL-10 têm o efeito oposto, em parte, através de estimulação da produção de inibidores de tecidos de metaloproteinases (TIMPs) e OPG, bem como inibir a produção de citocinas inflamatórias.

Fonte: Adaptado de GRAVES *et al.*, 2011.

Além, das interleucinas mencionadas acima na patogênese da DP, a IL 33 tem sido associada na mediação da DP, tanto em modelo animal (MALCOLM *et al.*, 2015) quanto em indivíduos idosos (RODRIGUES *et al.*, 2017).

A DP e osteoporose possuem fatores de risco em comum, como o tabagismo, o déficit no estado nutricional, a idade e terapia com glicocorticosteróides (PASSOS *et al.*, 2010; PENONI *et al.*, 2016). Tem sido sugerido que a perda de massa óssea sistêmica aumenta o risco de desenvolvimento de fraturas osteoporóticas e que afeta a mandíbula simultaneamente, aumentando o risco de DP e, conseqüentemente, a perda do dente (JONASSON *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2015). A perda dentária estaria relacionada com fatores locais e sistêmicos e, a infecção local é necessária, mas não

suficiente para a progressão da DP. A demonstração da inter-relação entre a osteoporose e periodontite é complexa porque ambas são doenças multifatoriais e partilham de mecanismos comuns. Assim, sugere que pelo menos parte da destruição periodontal seja influenciada pela doença sistêmica.

Um estudo realizado em 1994 por von Wowern *et al.* (1994) demonstrou uma correlação positiva entre a ocorrência de fratura de quadril e antebraço e a perda dentária. Porém o estudo empregou um pequeno número de pacientes (n=12 mulheres com fraturas *versus* 14 controle).

Estudos apontam que a osteoporose resultante da deficiência estrogênica, durante o período do climatério poderia influenciar o desenvolvimento da DP (GOMES-FILHO *et al.*, 2007; INAGAKI *et al.*, 2005; LOPES *et al.*, 2008; MAFETANO *et al.*, 2007; TAGUCHI *et al.*, 2005; WACTAWSKI-WENDE *et al.*, 2005), e que há aumento na reabsorção óssea, perda de inserção clínica, mobilidade dentária e perda dentária. Além disso, poderia até mesmo retardar o processo de reparo tecidual do periodonto submetido à terapia periodontal (DALTABAN *et al.*, 2006).

O estudo realizado por Kim *et al.* (2015) em mulheres coreanas pós-menopausa mostrou que a DMO possui uma relação significativa com o número de dentes, implicando a osteoporose como um fator de risco para perda dentária em mulheres pós-menopáusicas (KIM *et al.*, 2015). Da mesma forma, o estudo realizado por Henriques e Neto (2011) no Brasil mostrou que as mulheres pós-menopausa, com piores índices de saúde bucal, apresentam baixa DMO. Neste estudo, verificou-se associação significativa entre DMO e o índice de dentes cariados, perdidos e obturados dos pacientes (CPO-D) comparados com os sítios L2-L4 (HENRIQUES; NETO, 2011).

Com base nestes dados, pacientes com osteoporose podem apresentar uma piora da condição periodontal e conseqüentemente maior perda dentária. Um estudo observacional realizado com 57.001 mulheres pós-menopáusicas de 55 a 89 anos (média de 68 anos) o edentulismo foi associado a risco aumentado de doença cardiovascular e mortalidade total e a presença de periodontite, que é mais prevalente do que o edentulismo foi associada a um aumento de 17% da taxa de mortalidade. Os achados sugerem que melhorar a condição periodontal da população em geral poderia reduzir a mortalidade geral (LAMONTE *et al.*, 2017).

Portanto, a condição bucal e periodontal deve ser monitorada em pacientes com osteoporose. Na prática, este é um tema controverso provavelmente devido aos

diversos critérios utilizados para definir osteoporose e DP na literatura. Além disso, os medicamentos antirreabsortivos utilizados para o tratamento da osteoporose e na presença de colonização dos sítios subgingivais por microrganismos patogênicos pode explicar o significativo número de pacientes com MRONJ, sendo que 85% dos casos de MRONJ ocorre concomitante à DP (UYANNE *et al.*, 2014).

2.7.3 Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ)

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma desordem óssea debilitante e é definida pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon (AAOMS)* e a *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)* como a exposição permanente do osso na cavidade bucal por mais de 8 semanas refratárias ao tratamento, durante ou prévio ao uso de antirreabsortivos, sem histórico radioterapia nos maxilares ou doença metastática (RUGGIERO *et al.*, 2022; UYANNE *et al.*, 2014; YONEDA *et al.*, 2016). Atualmente, o desenvolvimento de MRONJ tem sido associado com o uso de BFs e ao denosumabe (UYANNE *et al.*, 2014), ambos utilizados no tratamento da osteoporose (RUGGIERO *et al.*, 2022; TELLA; GALLAGHER, 2014; UYANNE *et al.*, 2014; YONEDA *et al.*, 2016).

O estudo FREEDOM avaliou clinicamente a MRONJ como evento adverso nas pacientes e não foi encontrado nenhum caso de MRONJ durante o estudo (CUMMINGS *et al.*, 2009). Porém, outros estudos avaliaram os pacientes tratados com denosumabe que desenvolveram MRONJ (LIPTON *et al.*, 2012; SAAD *et al.*, 2012; YONEDA *et al.*, 2016).

As características dos ossos maxilares, que poderiam ser responsáveis pela ocorrência específica de MRONJ, não são encontrados em ossos de outras partes do corpo, tais como: a erupção dentária rompendo o epitélio oral, permitindo que agentes infecciosos entrem em contato diretamente com o osso via espaço intraligamentar; infecção devido à cárie dentária ocasionando pulpíte ou lesões periapicais; doença periodontal lesão de mucosa e exposição durante tratamento odontológico invasivo, como a exodontia (RUGGIERO *et al.*, 2022).

O biofilme dental pode servir como fonte permanente de infecção na cavidade bucal (YONEDA *et al.*, 2016). Vários estudos têm demonstrado a presença de microrganismos, especialmente espécies de *Actinomyces* em espécimes ósseos coletados dos pacientes com MRONJ (HANSEN *et al.*, 2007; MARX *et al.*, 2005;

SEDGHIZADEH *et al.*, 2008). Além disso, aproximadamente 85% dos pacientes com MRONJ tem história de periodontite concomitante ao diagnóstico de MRONJ (MARX *et al.*, 2005). A maioria dos pacientes com MRONJ apresentam clinicamente exposição óssea e infecção que é semelhante à osteomielite, osteorradionecrose (EPSTEIN *et al.*, 1997; UYANNE *et al.*, 2014).

A incidência de MRONJ em pacientes com câncer é maior que em pacientes com osteoporose (YONEDA *et al.*, 2016). Estudos prospectivos realizados sobre a incidência de MRONJ em pacientes com câncer tratados com ácido zoledrônico ou denosumabe evidenciam que dentre 5.723 pacientes com neoplasia da mama, próstata, outras neoplasias de tumores sólidos e Mieloma Múltiplo, 52 pacientes (1,8%) tratados com denosumabe e 37 pacientes (1,3%) tratados com ácido zoledrônico desenvolveram MRONJ ao longo de um seguimento de 3 anos (LIPTON *et al.*, 2012; SAAD *et al.*, 2012). A incidência de MRONJ em pacientes com câncer em uso de denosumabe é inferior a 2%, e equivalente ao de bisfosfonatos (LIPTON *et al.*, 2012; SAAD *et al.*, 2012). A incidência de MRONJ em pacientes com osteoporose e uso de denosumabe é desconhecido (YONEDA *et al.*, 2016).

Desde o início do aparecimento de MRONJ, estudos são realizados para investigar métodos de diagnóstico para predizer o risco de MRONJ em diferentes grupos de pacientes. O C-telopeptídeo de colágeno tipo I (CTX) foi proposto como preditor de risco de MRONJ (MARX, 2008). O CTX sérico pode determinar o turnover ósseo e atua como um marcador biológico para a atividade dos osteoclastos. O valor do CTX de 100 pg/mL foi considerado de alto risco, enquanto que um valor de 100 a 150 pg/mL foi um risco moderado e um CTX superior a 150 pg/mL tem um risco mínimo. Além disso, Marx; Cillo e Ulloa (2007) sugeriram que a cirurgia odontológica não deveria ser realizada até que um valor de CTX maior do que 150 pg/mL seja alcançado e que a terapia com BFs deve ser suspensa por 4 a 6 meses, se necessário, para atingir este nível. Embora a avaliação do CTX seja recomendada no tratamento de pacientes com BFs, seu uso na predição de MRONJ é questionado por muitos estudos. Por causa da controvérsia sobre o uso de CTX na predição do risco de MRONJ, mais pesquisas são necessárias para definir os parâmetros de CTX e/ou encontrar uma alternativa no diagnóstico, prevenção e manejo da MRONJ (YONEDA *et al.*, 2016). Entretanto, na última publicação da AAOMS (2022) o CTX não é reconhecido como uma ferramenta útil para avaliar o risco de MRONJ (RUGGIERO *et al.*, 2022).

Para os pacientes que apresentam clinicamente suspeita de MRONJ, a *Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico* (TCFC) é indicada para detectar alterações precoces no osso trabecular e cortical dos maxilares e na avaliação de sequestros ósseos, formação de fístulas e dentes envolvidos. A TCFC deve ser combinada com radiografias intra-orais e panorâmicas (YONEDA *et al.*, 2016). Os pacientes com osteoporose que apresentam a DP e estão em tratamento com antirreabsortivos devem ser monitorados constantemente devido ao alto risco de desenvolver a MRONJ dos maxilares.

2.7.4 Alterações salivares

A saliva total é um fluido secretado diretamente na cavidade bucal pelas glândulas salivares maiores e menores constituindo-se por uma mistura complexa composta de fluido gengival, microrganismos, células epiteliais, leucócitos, eritrócitos e resíduos alimentares (FALCÃO *et al.*, 2013; STRAZDINS *et al.*, 2005).

A saliva desempenha um papel importante na integridade e manutenção da mucosa oral, fornece atividade antimicrobiana na prevenção de infecções orais e desempenha funções no trato gastrointestinal superior na facilitação da mastigação, na formação do bolo alimentar, percepção gustativa, deglutição e fala, bem como na lubrificação da orofaringe e do esôfago. (DAVIDOVICH, *et al.*, 2010; FALCÃO *et al.*, 2013).

A redução do fluxo salivar (hipossalivação) é um distúrbio observado em cerca de 20% da população geral. Esta alteração pode ser devida a múltiplas causas, como o comprometimento do parênquima glandular por processos infecciosos e inflamatórios, condições autoimunes (BARCELLOS; ANDRADE, 2005; MOTA *et al.*, 2011), radioterapia da região de cabeça e pescoço, efeito adverso medicamentoso (BERGDAHL; BERGDAHL, 2000) ou, ainda, ser de causa idiopática (PORTER *et al.*, 2004). A redução do fluxo salivar e as mudanças da sua composição atingem 25% da população idosa, sendo comuns queixas de desconforto bucal e xerostomia (FALCÃO *et al.*, 2013).

A redução do fluxo salivar pode ser considerada como fator de risco para ocorrência de cárie e doença periodontal (HIROTOMI *et al.*, 2006; MICKENAUSTCH *et al.*, 2005), infecções fúngicas em cavidade bucal e orofaringe, disfagia, aumento do biofilme bucal, instabilidade de próteses totais, disgeusia e halitose.

Existem fatores variados que podem promover modificações no conteúdo e na função da saliva, dentre eles, a nutrição, implicação em eventos digestivos incluindo a lubrificação da mucosa, formação de “*bolus*”, e digestão enzimática (MOURA *et al.*, 2007; PALMER, 2001) e características fisiológicas específicas como a capacidade tampão para neutralização de ácidos no processo de desmineralização e remineralização das superfícies dentárias, manutenção de concentrações supersaturadas de cálcio e fosfatos em relação à hidroxiapatita, além da proteção imunológica (PALMER, 2001).

O fluxo salivar e a composição da saliva podem ser alterados em função da idade. Na mulher, a deficiência de estrógeno após a menopausa provoca a diminuição de produção de saliva e estudos mostram que a reposição hormonal induz alívio na sensação da xerostomia (GRODSTEIN *et al.*, 1998; HOSSEINI *et al.*, 2009).

A xerostomia em mulheres na pós-menopausa está associada com altos níveis de cálcio salivar e baixos níveis de estrógeno no soro. As concentrações de cálcio salivar e estrógeno no soro estão inversamente correlacionados em mulheres pós-menopáusicas, independentemente da presença ou ausência de xerostomia (SINGH *et al.*, 2012).

A avaliação do fluxo salivar é importante para o correto diagnóstico e prognóstico de determinadas condições bucais e pode auxiliar no diagnóstico de doenças sistêmicas (DAWES, 1975), dentre elas, a comprovação das desordens hereditárias, a identificação precoce de alterações imunológicas e de processos infecciosos, o controle da resposta imunológica e dos níveis hormonais e o monitoramento do uso de medicamentos (KAUFMAN; LAMSTER, 2002; SANDHU *et al.*, 2011; WONG, 2006). A natureza não invasiva dos testes salivares tem fundamentado seu uso como método alternativo ao uso do sangue e urina, pela facilidade de coleta (MOURA *et al.*, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar parâmetros clínicos, periodontais, nutricionais e imaginológicos de pacientes em uso de inibidores de aromatase encaminhados para investigação de alteração de massa óssea.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar pacientes em uso de inibidores de aromatase e indivíduos controle (sem uso de inibidores de aromatase) quanto aos seguintes parâmetros:

- a) Perda de massa óssea por meio de *DXA*;
- b) Condição periodontal, empregando-se a profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e índice de placa;
- c) Volume salivar e concentração de citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-33, RANKL e OPG na saliva;
- d) Concentração sérica de citocinas IL-33, osteocalcina, RANKL, OPG e adipocinas (resistina, leptina e adiponectina);
- e) Ocorrência de lesões de mucosa e osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ); empregando-se avaliação clínica e radiográfica;
- f) Níveis séricos do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX); vitamina D, estrogênio (estradiol, estriol livre, estrona); cálcio, cálcio iônico, glicose, insulina, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides;
- g) Dados antropométricos e inquérito alimentar;
- h) Qualidade de vida relacionada à saúde bucal por meio do questionário *Oral Health related and Quality of Life (OHRQoL)*.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Este estudo é do tipo transversal com um grupo controle de comparação.

4.2 Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG): CAAE 84967518.0.0000.5149 (**ANEXO A**), conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012, e à Diretoria de Ensino e Pesquisa do Hospital Mater Dei: CAAE 84967518.0.3001.5128 (**ANEXO B**).

4.3 Campo de pesquisa, população e critérios de inclusão e exclusão

A amostra foi constituída por pacientes adultos em tratamento no Hospital Integrado do Câncer do complexo do Mater Dei, em uso de IA, encaminhados ao Serviço de Densitometria Óssea para realização de avaliação de perda da massa óssea, por meio do exame *DXA* por apresentarem fatores de risco para osteoporose. O recrutamento do grupo caso foi de agosto de 2018 a dezembro de 2019.

O grupo controle foi constituído por mulheres sem relato de uso de IA convidadas a participar da pesquisa enquanto aguardavam na sala de espera para realizar o *DXA* no Serviço de Densitometria Óssea no Hospital Mater Dei. O grupo controle foi recrutado no período de outubro de 2019 a agosto de 2021.

Os pacientes que aceitaram a participar receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (**APÊNDICE A**) para leitura e assinatura, em seguida foram agendadas no consultório odontológico instalado no Serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG.

Foram excluídos da amostra os pacientes, com idade inferior a 18 anos, pacientes do sexo masculino, 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 as pacientes cujos prontuários não apresentavam informação acerca dos dados clínicos de interesse. No grupo controle foram excluídas as pacientes em uso de IA.

Inicialmente as pacientes responderam 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, autoimunes, oncológica e outras relevantes que foram relatadas e medicações em uso. Em seguida foi aplicado um questionário para avaliar a qualidade de vida do paciente com foco na saúde bucal o *Oral Health Related and Quality of Life (OHRQoL-UK)*, o questionário é composto por 16 questões-chave que avaliam o efeito que os dentes, boca, gengiva e próteses provocam em diferentes situações habituais como comer e interagir com outras pessoas (MCGRATH; BEDI, 2002; 2003) (**APÊNDICE C**). Após, foi realizada a avaliação nutricional que constou da realização de anamnese (**APÊNDICE D**), além de avaliação física (peso, altura índice de massa corporal, circunferência abdominal, cintura e quadril) e nutricional (**APÊNDICE E**) com realização da primeira entrevista recordatória de 48 horas (**APÊNDICE F**).

Após a aplicação dos questionários foi realizada coleta de sangue (para avaliação das citocinas inflamatórias), em seguida a avaliação odontológica e exames de imagem (TCFC de mandíbula e radiografia panorâmica). Os pacientes que aceitaram a participar realizaram os exames de imagem no Serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia gratuitamente. Uma lista de colaboradores e dos locais que o estudo foi desenvolvido foi disponibilizada no (**APÊNDICE G**).

A coleta de dados ocorreu em uma ordem determinada a seguir para que a coleta específica que uma não interferisse no dado coletado final.

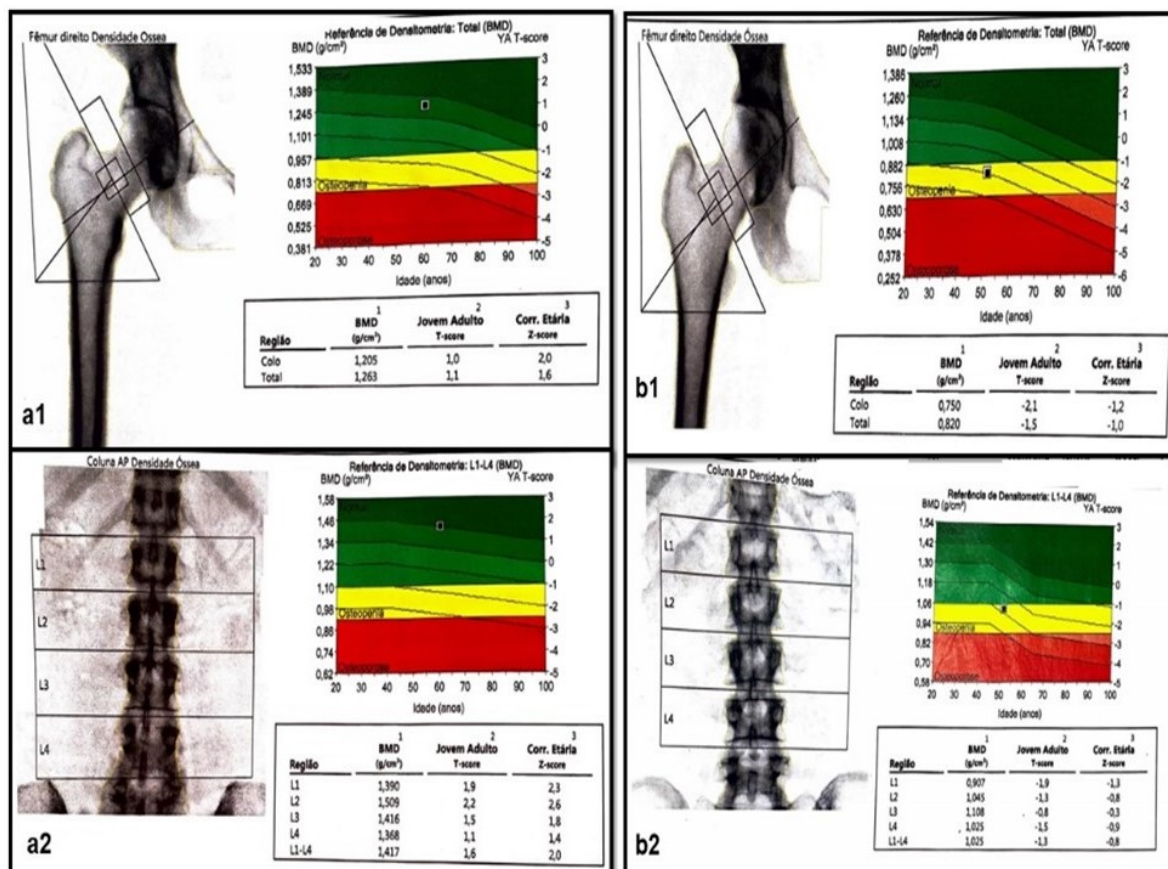
- Exame de sangue;
- Avaliação das mucosas bucais;
- Sialometria;
- Avaliação dental (CPO-D);
- Avaliação periodontal;
- Exame de imagem dos ossos maxilares.

4.4 Densitometria óssea

Para a realização do *DXA* foi utilizado o sistema Lunar iDXA (GE Healthcare, Chicago, Illinois, EUA). As imagens são nítidas e de alta resolução, a avaliação vertebral é comparável às radiografias convencionais na identificação e classificação de deformidades quanto à etiologia, grau e forma, usando uma dose menor de radiação. A tecnologia permite uma medição extremamente precisa do osso, permitindo que o rastreamento de pequenas alterações com alta precisão. Os exames foram realizados 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 calibrado. Com base nos parâmetros do T-score obtidos no exame de *DXA*, os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com os diagnósticos densitométricos propostos pela WHO (2004):

- Pacientes sem perda de massa óssea: são pacientes que apresentam o T-score ≥ -1 (FIGURA 4 a1 e a2).
- Pacientes com perda de massa óssea: são pacientes que apresentam o resultado do T-score < -1 (FIGURA 4 b1 e b2).

Figura 4 – Imagens representativas de exame de densitometria óssea do Serviço de densitometria óssea do Hospital Mater Dei



Legenda: Densitometria óssea. Na figura são apresentados resultados de fêmur direito (a1 e b1) e coluna (a2 e b2). No gráfico ao lado é apresentado o resultado da densitometria óssea, sendo que: no eixo vertical à direita os valores expressos são relacionados a DMO e do lado esquerdo o valor do T-score. Na horizontal o valor expresso em idade (anos). A escala é separada por faixas coloridas que representam valores normais ou sem perda de massa óssea (verde), osteopenia (amarelo) e osteoporose (vermelho), estes dois últimos representam o resultado de perda de massa óssea. No quadro abaixo ao gráfico são apresentados os valores de DMO, T-score e Z-score de cada região avaliada pelo DXA: colo e colo total do fêmur direito (a1 e b1); vertebrae individualmente (L1, L2, L3 e L4) e o segmento L1-L4 (a2 e b2).

Fonte: Arquivo pessoal da própria autora, 2020.

4.5 Coleta de sangue

Foram realizadas duas coletas de sangue das pacientes, a primeira durante a avaliação odontológica para análise das citocinas inflamatórias IL-33, RANKL, OPG, osteocalcina, adipocinas (resistina, leptina e adiponectina). Esta coleta foi realizada em dois frascos de sorogel, de 8 ml de volume. O material do frasco foi centrifugado

por 5 minutos a 3000 rpm, e posteriormente foi separado o soro por pipetagem manual. O soro foi armazenado a -80°C , em microtubos tipo *ependorf*, até a realização das dosagens propostas no Laboratório de Patologia Bucal experimental.

Após, o atendimento odontológico na Faculdade de Odontologia da UFMG foi entregue à paciente uma solicitação para os demais exames de sangue (dosagem de CTX, cálcio, cálcio iônico, vitamina D, estrogênio (estradiol, estriol livre, estrona), glicose, insulina, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides), os quais foram realizados no laboratório de análises clínicas de confiança do paciente. O paciente foi orientado a realizar jejum para estes exames.

4.6 Coleta e análise da saliva

Para coleta de saliva em repouso e de saliva estimulada o paciente permaneceu dois minutos sem realizar movimentos de mastigação, deglutição e fala, em posição sentada, com o tronco voltado para frente. Os pacientes permaneceram por 30 minutos sem alimentação ou ingestão de líquidos. Para sialometria em repouso coletou-se toda saliva formada na boca durante cinco minutos em um tubo milimetrado tipo Falcon estéril, capacidade de 50 mL. Para sialometria sob estímulo, os procedimentos são semelhantes aos descritos para sialometria em repouso excetuando-se que durante a coleta o paciente utilizou o hiperboloide durante os cinco minutos. Para verificar o volume total foi utilizado uma pipetada graduada para obtenção do volume total da saliva e espuma em repouso e sob estímulo, dividindo o total de mililitros de saliva coletada por 5, obtendo o resultado em mL/minuto.

Em seguida, a saliva foi centrifugada à $14,000\times g$ por 15 min, à 4°C . O sobrenadante coletado foi diluído na proporção 1:1 em solução de PBS (0,4 Mm de NaCl e 10 Mm de NaPO_4) contendo inibidores de proteases (0,1 Mm de Fluoreto de Fenil metil sulfonil, 0,1 Mm de cloreto de benzetônio, 10 Mm de EDTA e 0,01 mg/mL de aprotinina A) e 0,05% de Tween-20. A suspensão foi homogeneizada, distribuída em alíquotas e congelada a -80°C até a análise por ELISA.

As concentrações das citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-33, RANKL e OPG foram quantificadas na saliva estimulada empregando o kit BD™ CBA Human Inflammatory Cytokine CBA Kit para humano (BD Biosciences, San Diego, Califórnia, EUA). A leitura foi realizada em citômetro de fluxo, BD FACSVerser Flow Cytometer (Becton Dickinson, San Jose, CA, EUA), seguindo as orientações do fabricante na

Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). As concentrações de citocinas foram determinadas com base em uma curva padrão. Os resultados foram expressos como picogramas de citocina por mL de saliva.

4.7 Avaliação odontológica

Previamente ao exame clínico, foi aplicado um Questionário de saúde (**APÊNDICE B**) para coleta das variáveis sociodemográficas e de história médica (cor, escolaridade, tabagismo, etilismo, histórico de quedas, fratura, pais com histórico de fratura, menopausa, atividade física, ooforectomia e histerectomia), comorbidades (câncer de mama, hipertensão, doença arterial coronariana, *Diabetes mellitus*, depressão, dislipidemia, alteração de tireoide, transplante de órgãos, insuficiência renal crônica, má absorção de cálcio e vitamina D) e uso de medicamentos (inibidores de aromatase, corticoide, anti-hipertensivo, anticoagulante, antiplaquetário, diuréticos, estatinas, anticonvulsivantes, antidepressivo e antirreabsortivo). Em seguida os pacientes foram avaliados e os dados registrados em Formulário odontológico próprio (**APÊNDICE H**).

A avaliação de cada paciente foi realizada por meio do exame clínico de boca completa. O examinador estava devidamente paramentado com o Equipamento de Proteção Individual – EPI (ANVISA, 2006).

a) Exame estomatológico

O exame estomatológico foi realizado de acordo com o Guia para Epidemiologia e Diagnóstico de Condições e Doença da Mucosa Oral, publicado pela Organização Mundial de Saúde em 1980. O exame foi feito com o auxílio de dois espelhos bucais que permitiram o acompanhamento da palpação nas estruturas bucais observando a cor, textura e qualquer anormalidade. O exame seguiu a sequência: lábios; mucosa labial inferior e região vestíbulo mandibular; mucosa labial superior e região vestíbulo maxilar; comissuras, mucosa bucal e sulco bucal superior e inferior; processos alveolares; Língua; soalho bucal; palato duro e mole; linfonodos submandibulares e cervicais. Os pacientes com lesões de mucosa foram encaminhados à clínica de Patologia e as pacientes que apresentaram MRONJ ao projeto de tratamento cirúrgico odontológico com laser de alta intensidade da Faculdade de Odontologia da UFMG. Após o diagnóstico, os pacientes receberam tratamento adequado.

b) Exame dental

Foi calculado o índice de dentes cariados, perdidos e obturados dos pacientes (CPO-D) e registrado o uso de próteses (Prótese Total Removível Superior, Prótese Total Removível Inferior, Prótese Parcial Removível Superior, Prótese Parcial Removível Inferior, Prótese Fixa Superior ou Prótese Fixa Inferior).

c) Exame periodontal

Para todas as avaliações foi utilizada a sonda periodontal Hu-Friedy® – modelo PCP15, Universidade Carolina do Norte – espelho clínico e gaze. Após limpeza prévia dos dentes com água, gaze estéril e secagem com seringa tríplice, foi realizada a sondagem de forma circunferencial, sendo anotado o maior valor encontrado para cada um dos quatro sítios de cada dente (distal, vestibular, mesial e lingual) (PAPAPANOU *et al.*, 1989). Todas as medidas foram realizadas por um único examinador previamente calibrado (AFS).

Os dados coletados foram registrados individualmente em um Periodontograma próprio, sendo ainda adotados os seguintes critérios de exclusão: impossibilidade de determinação do limite amelocementário; dentes com alteração da morfologia gengival, impedindo a realização da sondagem; dentes com lesão cariosa extensa; dentes com procedimentos restauradores iatrogênicos, impedindo a realização adequada do exame, presença excessiva de cálculo e terceiros molares.

O exame periodontal foi realizado considerando-se como indicadores: 1) índice de placa; 2) sangramento gengival e sangramento à sondagem; 3) profundidade do sulco gengival; 4) perda de inserção clínica; e 5) supuração.

Definição de periodontite

Os pacientes foram classificados diante do critério da presença ou não da periodontite crônica. A presença de periodontite foi definida pela presença de 2 ou mais sítios interproximais com perda de inserção ≥ 3 mm e profundidade de sondagem ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou pelo menos um sítio com profundidade de sondagem ≥ 5 mm (EKE *et al.*, 2012).

Para o critério de gravidade de periodontite, foi utilizado os parâmetros determinados por Eke *et al.* (2012):

- a) **Periodontite Leve:** aqueles com pelo menos **dois** ou mais sítios interproximais com inserção clínica de ≥ 3 mm e **dois** ou mais sítios interproximais com profundidade de sondagem ≥ 4 mm em dentes diferentes ou um sítio com profundidade de sondagem ≥ 5 mm.
- b) **Periodontite Moderada:** aqueles com pelo menos **dois** sítios interproximais com inserção clínica de ≥ 4 mm em dentes diferentes ou **dois** sítios interproximais com Profundidade de Sondagem ≥ 5 mm também em dentes diferentes.
- c) **Periodontite grave:** aqueles com pelo menos dois sítios interproximais com inserção clínica de ≥ 6 mm em dentes diferentes e um sítio com profundidade de sondagem de ≥ 5 mm.

Índice de placa

O índice utilizado foi o Índice de Placa visível (IP) proposto por Ainamo e Bay (1975). O valor do IP é obtido em porcentagem, somando-se o número de superfícies com placa visível, dividindo-se pelo total de superfícies examinadas multiplicadas por 100.

Sangramento gengival à sondagem

Os dados de sangramento à sondagem foram registrados para todas as superfícies (distal, vestibular, mesial e lingual). O teste de sangramento foi realizado durante o exame de sondagem, mediante a introdução cuidadosa da sonda no sulco gengival até o limite de sua base. A leitura do sangramento foi realizada entre 30 e 60 segundos após a sondagem. O sangramento gengival foi registrado empregando-se modificação do Índice de Sangramento Gengival (ISG) (AINAMO; BAY, 1975). A ocorrência de sangramento após sondagem foi registrada em cada face de forma dicotômica, para sua presença (+) ou ausência (-).

Profundidade de sondagem

A profundidade de sondagem foi obtida mensurando-se a distância da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa gengival. A sondagem circunferencial foi realizada em todas as superfícies dos dentes incluídos no exame (distal, vestibular, mesial e lingual), sendo registrados todos os valores.

Nível de inserção clínica

O nível de inserção clínica foi determinado pela distância entre o limite amelocementário e o fundo do sulco ou bolsa gengival. Foram registrados os valores de perda de inserção em todas as superfícies dos dentes incluídos no exame (distal, vestibular, mesial e lingual), que se apresentarem ≥ 3 mm à sondagem.

Supuração

Foi aplicada pressão digital nas faces vestibular e lingual de todos os dentes, buscando sinais de supuração. A ocorrência de supuração foi registrada de forma dicotômica para sua presença (+) ou ausência (-).

4.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, IBM Incorp., version 24.0, Armonk, USA). O teste do qui-quadrado (teste Exato de Fisher e Pearson) e o teste t de Student foram utilizados para realizar comparações intergrupos entre indivíduos que usaram inibidores de aromatase e aqueles que não usaram inibidores de aromatase. Comparações intragrupo para os grupos com e sem inibidores de aromatase comparando indivíduos com perda óssea e aqueles sem perda óssea também foram comparados. Comparações intergrupos e intragrupos foram realizadas para características sociodemográficas, informações sobre condições médicas, exames laboratoriais, resultados de saúde bucal, sialometria, comportamentos relacionados à saúde bucal, citocinas salivares, citocinas sanguíneas e características antropométricas.

O teste t de Student foi usado para comparar os resultados de saúde bucal, sialometria, citocinas salivares e citocinas sanguíneas entre indivíduos com periodontite e aqueles sem periodontite.

As comparações intragrupo (inibidores de aromatase X não inibidores de aromatase) e intergrupos (perda óssea X não perda óssea) para os escores da subescala e o escore total do questionário de saúde bucal e qualidade de vida foram realizadas com o teste de Mann-Whitney.

Uma regressão linear foi executada para comparar as mudanças na massa corporal entre indivíduos que usaram inibidores de aromatase e aqueles que não usaram inibidores de aromatase, controlando as variáveis de confusão. A justificativa para a escolha das variáveis de confusão foi $p < 0,20$ na análise bivariada.

Foi realizada uma regressão de Poisson para avaliar o escore total do questionário sobre saúde bucal e qualidade de vida entre indivíduos que usaram e não usaram inibidores de aromatase, controlando as variáveis de confusão. A justificativa para a escolha das variáveis de confusão foi $p < 0,20$ na análise bivariada. Para todas as análises, o nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Os resultados e discussão dos dados serão apresentados a seguir no formato de artigo científico. O **ARTIGO 1** apresentado a seguir contém os dados referentes às análises clínicas, laboratoriais e nutricionais. O **ARTIGO 2** apresenta os dados das análises imaginológicas.

Artigo 1 - BONE LOSS IN PATIENTS USING AROMATASE INHIBITORS: AN EVALUATION OF CLINICAL, PERIODONTAL AND NUTRITIONAL PARAMETERS

BONE LOSS IN PATIENTS USING AROMATASE INHIBITORS: AN EVALUATION OF CLINICAL, PERIODONTAL AND NUTRITIONAL PARAMETERS

Abstract

Introduction/Aim: The use of aromatase inhibitors (AIs) causes an imbalance of bone remodeling and may lead to osteoporosis. This study aimed to identify clinical, periodontal, nutritional and biochemical determinants involved with bone loss in patients using AIs.

Methods: The sample consisted of 40 women using AIs and 32 controls. Bone loss was assessed by dual X-ray absorptiometry (DXA). Data on nutritional, anthropometric, oral and periodontal status and oral health-related quality of life (OHRQoL) were collected. Cytokines and adipokines were quantified in saliva and serum.

Results: Of the total sample, 39 patients were diagnosed with bone loss, with a similar distribution in control and AIs groups. Older women using AIs ($p=0.009$) and smokers ($p=0.034$) presented greater bone loss. The anthropometric analysis demonstrated that individuals using AIs with bone loss exhibited lower weight ($p=0.028$). The regression model revealed that the only variable that explains bone loss is the use of antiresorptives being the bone loss significantly reduced in individuals who used this medication ($p=0.022$). Although the periodontitis frequency was similar comparing all groups, higher values of IL-6 ($p=0.004$); IL-1 β ($p=0.002$) and IL-33 ($p=0.006$) were related to worse periodontal status. Individuals who used AIs were 1.18 more likely to report an improved OHRQoL than controls.

Conclusion: While advanced age, smoking and lower weight are factors associated with bone loss, the use of antiresorptives was a protective factor in individuals using AIs.

Keywords: Aromatase Inhibitors; Breast Neoplasms; Estrogens; Osteoporosis; Bone Density; Dental Care; Periodontal Diseases.

Introduction

The breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed cancer in women with an estimated incidence 2.3 million of new cases a year worldwide in 2020 (Sung *et al.*, 2021). The gold standard adjuvant therapy consists of aromatase inhibitors (AIs) (Williams, 2014; Baatjes *et al.*, 2016). AIs (anastrozole, exemestane, and letrozole) act through inhibition of the cytochrome P450 enzyme, aromatase, which catalyzes the conversion of androgens to estrogens. It also decreases proliferation of breast cancer cells through the cell cycle arrest and enhanced apoptosis (Buzdar *et al.*, 2002; Joshi *et al.*, 2018; Waks *et al.*, 2019; Tenti *et al.*, 2020). Adverse effects of AIs include hot flashes (Mouridsen, 2009); arthralgias, myalgias (Mouridsen, 2009) and imbalance of bone formation and resorption resulting in diseases as osteoporosis (Buzdar *et al.*, 2002; EBCTCG, 2015; Tenti *et al.*, 2020).

Osteoporosis is a metabolic bone disorder characterized by micro-architectural deterioration of bone tissue which predisposes individuals to an increased risk for fractures (NIH, 2001; Eastell *et al.*, 2016; Qaseem *et al.*, 2017; Barron *et al.*, 2020). Independent risk factors for osteoporosis include low bone mineral density (BMD), advanced age (NAMS, 2021), time since menopause (Fistarol *et al.*, 2019); family history of osteoporosis (Kanis *et al.*, 2002); smoking (Weng *et al.*, 2022) and body mass index (BMI) (Fistarol *et al.*, 2019). Moreover, Inadequate dietary habits as high intake of fat (Melaku, Gill, Adans, 2016; Kim *et al.*, 2021) and low intake of calcium (Kanis *et al.*, 2019) are associated with osteopenia and osteoporosis.

Diagnosis of osteoporosis is achieved by assessment of BMD at distinct skeletal sites, usually femur and lumbar spine, using dual X-ray absorptiometry (DXA) (Baatjes, 2016). Moreover, maxillary and mandibular bone may exhibit osteoporosis-induced changes, which can be useful as parameters for diagnosis (Klemetti *et al.*, 1994; Taguchi *et al.*, 2010; Brasileiro *et al.*, 2017; Barra *et al.*, 2021).

Current evidences suggest that systemic bone loss worse alveolar bone microarchitecture making it more susceptible to periodontitis (PD) (Sachelarie *et al.*, 2015; Ayed *et al.*, 2018; Mongkornkarn *et al.*, 2019; Hong *et al.*, 2021), resorption (Güncü *et al.*, 2005; Hong *et al.*, 2021) and consequently tooth loss (Jonasson *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2015). The possible explanation for this association is that the systemic inflammation associated with osteoporosis increases the inflammatory response at periodontal tissues favoring alveolar bone loss (Macari *et al.*, 2015; Albandar, Susin, Hughes, 2018; Hong *et al.*, 2021).

Considering that patients using AIs are at risk of bone loss and that alveolar bone may be affected, the aim of the present study was to assess clinical, periodontal and inflammatory salivary and blood parameters in these individuals. In addition, recognized risk factors for bone loss as nutritional and anthropometric data were assessed and an evaluation of oral health-related quality of life (OHRQoL) was conducted. Our hypothesis is that the use of AIs worse oral-health outcomes. Data can be useful to identify additional determinants of bone loss in this group.

Material and Methods

Study design, period of recruitment, and ethical issues

This cross-sectional study with a comparison control group was approved by the Institutional Ethics Committee of Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (Protocol 84967518.0.0000.5149) as well as the Education Board and the Research Committee of Mater Dei Hospital (Protocol 84967518.0.3001.5128). The study was conducted in accordance with the guidelines established in the Declaration of Helsinki (revised version, 2002) for research involving human beings.

The case group consisted of women using AIs and undergoing treatment at the Integrated Unit of Cancer of the Mater Dei Hospital. Participants were referred to the Bone Densitometry Service to carry out an assessment of bone mass status with the DXA exam, as they exhibited risk factors for osteoporosis. The period of recruitment was from August 2018 to December 2019. The control group consisted of women not using AIs recruited in the waiting room of the Bone Densitometry Service at Hospital Mater Dei. Participants of the control group were recruited from October 2019 to August 2021. Sociodemographic and medical data (age, color, schooling, smoking, alcohol intake, history of falls, fracture, menarche, menopause, physical activity, oophorectomy and hysterectomy), comorbidities (breast cancer, hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus, depression, dyslipidemia, thyroid disorder, organ transplantation, chronic renal failure, others comorbidities), medication use and results from blood tests [C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), calcium, ionic calcium, vitamin D, oestrogen (17 β -oestradiol, oestriol, oestrone), glucose, insulin, cholesterol and triglycerides] were recorded.

Individuals who agreed to participate received an informed consent term for reading and signing. Individuals younger than 18 years, man, individuals with less than 6 teeth; with a history of neoplastic diseases of the head and neck, those who had undergone periodontal

treatment in the last six months, individuals using antibiotics for up to 3 months before periodontal evaluation, and individuals whose medical records had insufficient clinical information were excluded. A flowchart representing sampling strategy, inclusion/exclusion reasons and final sample for both study groups is presented in Suppl. Figure 1.

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and BMD assessment

To perform the DXA, the iDXA and Prodigy Advanced Plus device (GE Healthcare, Madison, WI, USA) was used. BMD assessment was performed according to the recommendations of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD, 2022). The regions of the lumbar spine (L1-L4) and the proximal femur (neck and total) were examined. The lowest 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 square centimeter (g/cm^2) were compared to determine the BMD-monitored differences among the examinations of each patient. BMD was calculated by using the enCORE program (version 14.1; GE Healthcare). Results are expressed as standard deviations (SDs) and are described as T- or Z-scores. To calculate the T-score, the recommended reference range uses femoral neck measurements in Caucasian women aged 20 to 29 years from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III reference database (Looker *et al.*, 1998; Kanis *et al.*, 2008; Leslie *et al.*, 2018).

Based on the DXA scores and World Health Organization (WHO) criteria (WHO, 2007), participants were assigned into two groups: (1) individuals with normal BMD (T-score ≥ -1) and (2) individuals with low BMD, those with osteopenia ($-1 > \text{T-score} > -2.5$) and those with osteoporosis (T-score ≤ -2.5).

Oral health outcomes and oral health-related behaviors

Oral assessment for each participant was performed by means of a full mouth clinical and radiographic examination. The total Decayed, Missing and Filled Teeth (DMFT) index and prosthesis wearing was recorded. Periodontal examination was performed with a periodontal probe (Hu-Friedy, PCP 15, North Carolina University, Chicago, IL, USA). Probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), and bleeding on probing (BOP) were determined. Four measures were noted for each tooth (mesial, distal, lingual, and buccal). Plaque index (PI) (SILNESS J, LÖE H; 1964) was also assessed. One trained and calibrated examiner performed the periodontal examination (AFS). Based on the parameters determined by Eke et al. (2012) participants were assigned into two groups: (1) Individuals with absent/mild periodontitis defined as ≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 3 mm and ≥ 2 interproximal sites with PD ≥ 4 mm (not on the same tooth) or one site with PD ≥ 5 mm; (2) individuals with moderate/severe periodontitis defined as ≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 4 mm in different teeth and ≥ 2 interproximal sites with PD ≥ 5 mm (not on the same tooth) or ≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 6 mm in different teeth and ≥ 1 with PD ≥ 6 mm.

Data on oral health-related behaviors as frequency of tooth brushing, time since the last visit to the dentist, and reason for the visit to the dentist were also collected.

Saliva collection and processing

For the saliva collection, the participant remained in a sitting position without chewing, swallowing, and speaking for two minutes. For unstimulated sialometry, all saliva formed in the mouth was collected for 5 minutes in a sterile 50 mL tube. For stimulated sialometry, during 5 minutes, participants were asked to chew a hyperboloid, spitting the whole produced saliva into a 50 mL tube. The salivary flow was determined dividing the total volume of saliva collected by five (mL/ min). The samples were centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes and 4°C.

The supernatants were collected and diluted (1:1) in a phosphate-buffered saline solution (0.4 mM NaCl and 10 mM NaPO₄, pH7.4), containing protease inhibitors (0.1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride, 0.1 mM benzethonium chloride, 10 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 0.01 mg/ml aprotinin A and 0.05% Tween-20) and frozen at -80°C until analysis.

Blood collection

Blood samples were collected in 8 ml tubes containing sodium heparin. The sample was centrifuged for 5 minutes at 3000 rpm. The serum was separated by manual pipetting and then stored at -80°C.

Cytokines and adipokines quantification

The cytokines tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, were measured in unstimulated saliva by using a CBA Human Inflammatory Cytokine (BD Biosciences, San Diego, California, USA). The reading was performed in a flow cytometer, BD FACSVers^e Flow Cytometer (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). Additionally, concentrations of IL-33, osteoprotegerin (OPG), Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) were measured in serum and unstimulated saliva. Adipokines (leptin, resistin and adiponectin) and osteocalcin were quantified in serum. Assays were done by sandwich ELISA using the commercial kits (DuoSet[®] ELISA - R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Nutritional and anthropometric assessment

The 24-hour dietary recall, that recorded all foods consumed on the previous day, was collected. From these data, the total caloric value of the diet (kcal), the macronutrients

(carbohydrates, proteins, and lipids), some micronutrients (magnesium, phosphorus, potassium, vitamin D, and calcium), and some food groups (dairy products, animal protein, fruits and vegetables, flour, pasta, and bread) were calculated using the Dietbox software and the Table of the nutritional composition of foods consumed in Brazil (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011). For the values of vitamin D and calcium, the calculation included supplementation plus the consumption in the food. The weight was measured with a platform weighing scale (Model 680 Family, Tanita Corporation). Height was measured with a stadiometer, accurate to 0.1cm, (Model EST-221, Balmak). The body circumference measurements were done using an inextensible tape at the smallest circumference (waist circumference [WC]), the umbilicus height (abdominal circumference [AC]), and the greater posterior bulge of the glutes (hip circumference [HC]). The Body Mass Index (BMI) [$\text{weight}(\text{kg})/\text{height}^2 (\text{m})$] and waist/Hip Ratio (WHR) were also calculated (WHO, 2000; 2011).

Oral health-related quality of life (OHRQoL)

The questionnaire validated in Brazilian Portuguese (Dini, McGrath; Bedi, 2003) is composed of 16 key questions that assessed the effect that teeth, mouth, gums, and dentures have in different habitual situations, such as eating and interacting with other people (Dini, McGrath; Bedi, 2003; McGrath; Bedi, 2002; 2003). The response options range from “very bad” (score 1), “bad” (score 2), “none” (score 3), “good” (score 4), and “very good” (score 5). The 16 questions are distributed across three subscales: physical, social, and psychological. Adding up each item, the total score can range from 16 (worst quality of life) to 80 (best quality of life) (Dini, McGrath; Bedi, 2003; McGrath; Bedi, 2002; 2003).

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Incorp., version 24.0, Armonk, USA). The chi-square test (Fisher and Pearson's exact test) and the Student-t test were used to perform intergroup comparisons between individuals who used AIs and those who did not use AIs. Intragroup comparisons for the groups AIs and non-AIs comparing individuals with bone loss and those with no bone loss were also compared. Intergroup and intra-group comparisons were performed for sociodemographic characteristics, information on medical conditions, laboratory tests, oral health outcomes, sialometry, oral health-related behaviors, saliva cytokines, blood cytokines, and anthropometric characteristics.

A linear regression was run to compare the changes in body mass between individuals who used AIs and those who did not use AIs, controlling for confounding variables. The rationale for choosing the confounding variables was a $p < 0.20$ in the bivariate analysis.

The Student-t test was used to compare oral health outcomes, sialometry, saliva cytokines, and blood cytokines between individuals with periodontitis and those without periodontitis.

Intragroup comparisons (AIs X non-AIs) and intergroup comparisons (bone loss X non-bone loss) for the subscale scores and the total score of the questionnaire on oral health and quality of life were performed with the Mann-Whitney test.

A Poisson regression was run to evaluate the total score of the questionnaire on oral health and quality of life between individuals who used AIs and those who did not use AIs, controlling for confounding variables. The rationale for choosing the confounding variables was a $p < 0.20$ in the bivariate analysis. For all analyses, the level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Demographic and clinical variables

A total of 72 women were evaluated in this study, among whom 40 (56%) were in use of AIs [24 (60%) letrozole; 14 (35%) anastrozole and 2 (5%) exemestane] and 32 (44%) did not use AIs (control group). Of the total sample, 39 (57.40%) individuals had bone loss being 21 (52.5%) belonged to the AIs group and 18 (64.3%) to the control group.

Initially, a comparative analysis was performed between the groups regarding the demographic and clinical variables (Table 1). The age of patients was similar in both groups ($p = 0.545$). However, in the AIs group, the patients with no bone loss were younger than individuals with bone loss ($p = 0.009$). There was a significant difference in smoking ($p = 0.034$) and smoking time ($p = 0.012$) when comparing individuals of the AIs group with higher values for those with bone loss. In the control group, individuals with bone loss also had a longer smoking time ($p = 0.014$) (Table 1).

The comparison between the groups AIs and control group showed similar findings for menarche age (years) ($p = 0.328$), oophorectomy ($p = 0.762$), oophorectomy time ($p = 0.439$), oophorectomy age ($p = 0.340$), hysterectomy ($p = 0.637$), and hysterectomy time ($p = 0.835$). The number of patients in menopause ($p = 0.317$), the menopause time ($p = 0.375$) and menopause age ($p = 0.259$) were also similar in both groups. There was no significant difference regarding the variables race ($p = 0.668$), schooling ($p = 0.855$), alcohol intake ($p = 0.813$), physical activity ($p = 0.240$), history of falls ($p = 0.343$), and fracture ($p = 0.323$) (Table 1).

Supplementary Table 1 showed the diagnosis of comorbidities in. In the control group, the number of individuals with hypothyroidism was significantly higher in the subgroup without bone loss ($p = 0.035$). The analysis of other comorbidities showed similar rates for all groups comparisons.

Antiresorptive therapy, adjuvant cancer treatments and other medications

The use of antiresorptive was significantly higher in individuals with bone loss ($p = 0.014$) in the AIs group. The use of this medication was also increased in the AIs group compared to controls ($p = 0.013$). In the controls, the time of use of antiresorptive was greater in individuals with bone loss ($p = 0.035$). The use of denosumab was also higher in the AIs group ($p = 0.035$).

Of the total number of individuals using AIs, antiresorptive therapy with bisphosphonates was used in 40%, zoledronic acid in 27.5%, risedronic acid in 5%, alendronic acid in 5%, and zoledronic acid / alendronic acid in 2.5%. In the control group, 18.7% of the individuals used bisphosphonates; 9.4% alendronic acid, 6.3% risedronic acid in and 3.1% ibandronic acid. Overall, no differences concerning the bisphosphonates therapy were observed (Table 1).

In the AIs group the adjuvant cancer treatments included chemotherapy (52.5%) and radiotherapy (92.5%). Concerning the other medications in use, there was a significant increase in statins therapy in the AIs group ($p = 0.007$). Calcium supplement was more frequently used by individuals of the AIs group with bone loss ($p = 0.010$). In the control group, the use of steroids was significantly higher among individuals without bone loss ($p = 0.037$). No further differences between the groups regarding medications were observed (Supplementary Table 2).

Oral health outcomes and oral health-related behaviors

The occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) was similar between the groups with 02 cases observed in group AIs and 01 cases in group control (Table 2).

In the AIs group, the proportion of participants who wore prosthesis was significantly higher among individuals with bone loss in comparison with individuals with no bone loss (p

= 0.022). The plaque index of controls was significantly higher in comparison with individuals who used AIs ($p = 0.035$). The groups also showed similar values for DMFT index ($p = 0.436$), probing depth (PD) ($p = 0.128$), CAL ($p = 0.608$), BOP ($p = 0.370$) and diagnosis of periodontitis ($p = 0.777$). However, a tendency of higher number of patients with moderate/severe periodontitis in the AIs group was observed. The proportion of individuals with moderate/severe periodontitis was also higher in individuals with bone loss than in individuals with no bone loss (Table 2).

Serum and salivary analysis

The unstimulated ($p = 0.512$) and stimulated ($p = 0.599$) salivary flow rate were similar in individuals who used AIs and controls. No further differences between groups for oral health behaviors of individuals were observed ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 3 displays the comparisons for saliva and blood cytokines. In the control group the levels of RANKL ($p = 0.039$) and IL1- β ($p = 0.006$) in saliva were significantly higher among individuals with bone loss in comparison to individuals with no bone loss. In the AIs group, no differences between individuals with bone loss and those with no bone loss were observed. The concentration of resistin ($p < 0.001$) and leptin ($p < 0.001$) in blood was significantly higher in controls compared to AIs group (Table 3).

Laboratory findings showed no difference between the groups or subgroups (Supplementary Table 3).

Anthropometric and nutritional findings

Comparisons for the anthropometric characteristics in the control group showed that individuals with no bone loss exhibited higher measures of weight ($p = 0.011$), height ($p = 0.009$), and hip circumference ($p = 0.020$) than individuals with bone loss. In the AIs group,

individuals with no bone loss exhibited higher measures of weight ($p = 0.028$) than individuals with bone loss. No further differences between the groups were observed (Table 4).

Supplementary Table 4 shows the results of the analyses of nutritional consumption. The comparison showed no difference between the groups and subgroups for carbohydrates ($p = 0.311$), proteins ($p = 0.210$), magnesium ($p = 0.148$), phosphor ($p = 0.229$), potassium ($p = 0.076$), total vitamin D ($p = 0.282$), total calcium dose ($p = 0.091$), animal protein ($p = 0.947$), flour, pasta and breads ($p = 0.861$), dairy ($p = 0.057$) and fruit and vegetables ($p = 0.079$). However, the consumption of lipids ($p = 0.027$), fiber ($p = 0.021$), total sugar ($p = 0.021$), and total energy value ($p = 0.001$) was higher among individuals who used AIs than those of the control group, regardless of bone loss status.

Linear regression model

Multivariate analysis was performed to identify the factors associated with bone loss. Bone loss could not be explained by the variables included in the multivariate model as use of AIs ($p = 0.650$), menopause age ($p = 0.305$), *Diabetes mellitus* ($p = 0.058$), dyslipidemia ($p = 0.501$), salivary concentration of IL-33 ($p = 0.648$), RANKL ($p = 0.104$), OPG ($p = 0.403$), serum levels of OPG ($p = 0.554$), resistin ($p = 0.970$), leptin ($p = 0.113$) and osteocalcin ($p = 0.315$). The unique variable that was retained in the model was use of antiresorptive. Individuals who used antiresorptive had less bone loss in comparison to individuals who did not use antiresorptive ($p = 0.022$) (Table 5).

Multivariate analysis was also performed to identify the factors associated with the periodontitis. When we analyzed the mean values of salivary inflammatory cytokines with the severity of periodontal disease, we could observe higher values of IL-6 ($p = 0.004$); IL-1 β ($p = 0.002$) and IL-33 ($p = 0.006$) in the group with moderate / severe periodontal disease compared to the group with absent / mild periodontal disease.

Oral health-related quality of life (OHRQoL)

In the evaluation of oral health-related quality of life, individuals who used AIs exhibited higher scores (better oral health-related quality of life) of the physical ($p = 0.001$), social ($p = 0.042$), and psychological ($p = 0.020$) subscales as well as the total score ($p = 0.005$) of the questionnaire in comparison with individuals who did not use AIs (control group) (Table 6).

The Poisson regression model for quality of life explored the combined effect of sociodemographic and clinical factors (self-reported oral health status) on oral health-related quality of life. Regardless of the confounding variables, individuals who used AIs were 1.18 more likely to report an improved oral health-related quality of life than individuals who did not use AIs (OR = 1.18; CI = 1.05 – 1.33; $p = 0.003$). This model also showed the following results: individuals with high school (OR = 1.17; CI = 1.05 – 1.33; $p = 0.005$) and those with a graduate degree (OR = 1.26; CI = 1.04 – 1.51; $p = 0.020$) were more likely to report an improved oral health-related quality of life than individuals with primary schooling; Individuals who brushed their teeth 2 times/day (OR = 1.33; CI = 1.08 – 1.63; $p = 0.007$) and those who brushed their teeth >2 times/day (OR = 1.33; CI = 1.12 – 1.59; $p = 0.001$) were more likely to report an improved oral health-related quality of life than individuals who brushed their teeth 1 time/day; individuals who visited the dentist for check-up were more likely to report an improved oral health-related quality of life than individuals who visited the dentist for an appointment to resolve a problem of pain/emergency (OR = 1.32; CI = 1.09 – 1.61; $p = 0.004$) (Supplementary Table 5).

Discussion

The main findings of this study are summarized as follows: 1) Women using AIs, over 65 years old, and smokers had greater bone loss; 2) The use of antiresorptives had a protective effect on bone loss; 3) Women using AIs had higher energy consumption and those with bone loss also had lower body weight; 4) Individuals using AIs had lower levels of adipokines (resistin and leptin) regardless of bone loss; 5) The severity of periodontitis was associated with the salivary inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and IL-33 but not with AIs use or bone loss status. 6) Women using AIs reported better quality of life related to oral health.

Postmenopausal bone loss, related to estrogen deficiency, is the primary contributor to osteoporosis (NAMS, 2021). In postmenopausal women with breast cancer, the treatment with AIs causes a relatively rapid decrease in concentrations of circulating estrogens (Buzdar *et al.*, 2002; Folkestad *et al.*, 2009) increasing the bone resorption and the fracture risk (Folkestad *et al.*, 2009; Bundred, 2009; Ramchand *et al.*, 2019). In our sample of women using AIs, some factors that influence bone loss were the age and smoking habits. The WHO and the National Osteoporosis Foundation (NOF) has indicated aging and smoking as important risk factors for bone loss (Bundred, 2009). Advanced age is usually associated with a progressive decline in ovarian production of estrogen with negative effect on bone formation (Cummings *et al.*, 1998; NAMS, 2021). The smoking habit may affect bone metabolism through indirect pathways, by interfering on weight, hormone levels and oxidative stress (Weng *et al.*, 2022). The harmful effect of cigarettes on bone metabolism was demonstrated in our study and is also widely explored in the literature (Hollenbach *et al.*, 1993; Marques *et al.*, 2018; Egger *et al.*, 1996; Trevisan *et al.*, 2020; Bjarnason *et al.*, 2009), being the damage cumulative (Wang *et al.*, 2019; Law *et al.*, 1997), and associated with the long-term use of tobacco (Cusano, 2015; Wong *et al.*, 2007; Ward; Klesges, 2001; Al-Bashaireh *et al.*, 2018).

In general, healthy habits are important to the maintenance of bone metabolism (Kanis *et al.*, 2019; NAMS, 2021). In this context, dietary habits, laboratory tests and anthropometric analysis were conducted to identify biochemical and nutritional parameters potentially involved with bone loss in patients using AIs. We found that individuals using AIs had higher energy consumption and those with bone loss also had lower body weight. The association between weight and bone metabolism has been extensively studied as well as how inadequate dietary habits could impact on the development of osteoporosis (Mitchell *et al.*, 2015). The literature demonstrated that body fat may affect bone metabolism through bidirectional mechanisms. First, similar to our findings, thinner postmenopausal women are at increased risk of developing osteoporosis due to the reduction of available nutrients, malnutrition and low levels of estrogen (Ravn *et al.*, 1999). On the other hand, obesity and overweight may be also associated with bone loss due to the meta-inflammation related to overweight (Gkastaris *et al.*, 2020; Hua *et al.*, 2021; Ilich *et al.*, 2014; Kim; Choi; Chung, 2021).

Current nutritional recommendations for individuals using AIs were to encourage a predominantly plant-based diet, low in fat, rich in fruits, vegetables, and whole grains (Limon-Miro *et al.*, 2017). In our study the consumption of lipids and total sugar were significantly higher in the AIs group. Interestingly, estrogen impacts dietary intake through the appetite modulation (Purcell *et al.*, 2021), which may have contributed to the amount of total energy consumed by women in the AIs group. However, there is little information on how estrogen suppression impacts components of energy balance in patients with breast cancer or whether energy balance alterations occur independently of previous chemotherapy or radiation (Purcell *et al.*, 2021). In this context, women in the AIs group had lower values of obesity-related blood adipokines (resistin and leptin) compared to the control group, agreeing with the data of less weight in this group. These results suggest that there is a higher energetic demand in individuals using AIs and it could reflect the lowest weight. Alterations in body composition during

chemotherapy, radiation, and surgery or long-term estrogen suppression are suggested mechanisms contributing to changes in energy balance in AIs users (Godinho-Mota *et al.*, 2021; Demark-Wahnefried *et al.*, 2001; Makari-Judson *et al.*, 2014).

Periodontitis is triggered by oral microorganisms of the dental biofilm that results in damage of supporting connective tissue and alveolar bone loss (EKE., 2012) associated with increase of proinflammatory cytokines (Ramseier *et al.*, 2009, Miller *et al.*, 2006). In our analysis, higher levels of IL-1 β , IL-6 and IL-33 were observed in individuals with worse periodontal status was with independently of bone loss status. Periodontitis is regulated by similar mechanisms to osteoporosis, both characterized by a progressive bone loss with several common risk factors, including low estrogen levels (Tezal *et al.*, 2005; Wactawski-Wende, 2001; Albandar *et al.*, 2018). Although estrogen levels were reduced in our sample, they were not linked to systemic or alveolar bone loss.

Previous studies account for a negative impact of AIs on periodontal health with increase of CAL, PD, and alveolar bone loss within the first 18 months of use (Eagle *et al.*, 2016). In the present study, no differences on periodontitis frequency were seen comparing AIs and non-AIs users and some factors may have contributed to this finding. The plaque index was lower in AIs group and these individuals also had better oral care habits with higher frequency of tooth brushing and shorter intervals of visit to the dentist. Similarly, Taichman *et al.* (2015) did not find significant impact of AIs use on periodontal health. The authors also attributed the results to the good oral habits of this population. In addition, we cannot exclude that others variable might exert potential beneficial effect on periodontitis as the use antiresorptives (Lane *et al.*, 2005; Takaishi *et al.*, 2003), statins (Horiuchi *et al.*, 2006) and supplementation of calcium (Perayil *et al.*, 2015).

The use of antiresorptive given at commencement of AIs therapy in pre and postmenopausal women to prevent bone loss and its benefit may extend beyond preserving

mass bone. (Bundred, 2009; Brown, 2021; Shoback *et al.*, 2020). Emerging data suggests that concomitant use of AIs and antiresorptive therapy prevents metastatic disease (Bundred, 2009; Chukir; Farooki, 2019). In the present sample, the use of antiresorptives was a protective factor of bone loss. Many potential mechanisms have been proposed to explain the adjuvant activity of the antiresorptive (Dhesy-Thind *et al.*, 2017, Daubin  *et al.*, 2007, Fournier *et al.*, 2002) and several Clinical trials of bisphosphonates and denosumab use in postmenopausal women with early-stage breast cancer AIs users demonstrated a positive impact on bone mineral density (van Poznak *et al.*, 2010, Llombart *et al.*, 2012, Coleman *et al.*, 2013, Gnant *et al.*, 2015). Despite the widespread use of antiresorptives in our sample, only three cases of MRONJ lesions were observed. Two patients were in the AIs group, one using risedronate (during 18 months) and the other one using zoledronic acid (used 84 months) and after denosumab (used 18 months). The lesion identified in no AIs group was associated with the use of risedronate during 24 months to treat osteoporosis. The data found in our study are in agreement with the literature for both groups (Ruggiero *et al.*, 2022).

Potential limitations of the study were the relatively small sample and the individuals originally enrolled from a private service, in which AIs users had more access to dental care. Dental evaluation and treatment prior to antineoplastic and antiresorptive therapy is a routine in private cancer centers (Yong *et al.*, 2022). These aspects might also reflect better oral health-related quality of life in individuals using AIs. On the other hand, strengths of this investigation included a well-standardized and comprehensive criterion for bone loss combined with wide-ranging analysis of clinical and demographic parameters, saliva, blood, nutritional and anthropometric data.

Conclusion

Because of the potential deleterious effects of AIs on bone, the antiresorptives are widely used, but complications such as MRONJ were rare in our cohort. Periodontitis was related with salivary levels of IL-6; IL-1 β and IL-33 but not with AIs use or bone loss status. While age, smoking and low weight were significantly correlated with bone loss; the contribution of supplementary nutritional and anthropometric data; cytokines and adipokines requires further investigation. The longitudinal overall analysis of these factors, including a detailed clinical and laboratory examination at baseline is necessary to hierarchize the determinants of bone loss in individuals using AIs and personalize the medical and dental assistance for this group.

Table 1- Demographic and clinical findings of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Variables	No AIs		<i>P</i>	AIs		<i>p</i>	<i>No AIs x AIs</i>
	(n=28)			(n=40)			
	No bone loss (n=10)	Bone loss (n=18)		No bone loss (n=19)	Bone loss (n=21)		
Age (years)^a	56.90 (± 7.78)	62.72 (± 8.00)	0.074*	56.95 (± 11.14)	65.90 (± 9.49)	0.009*	0.545*
Menarche age (years)^a	11.60 (± 1.07)	12.44 (± 1.88)	0.206*	12.47 (± 1.71)	13.05 (± 1.82)	0.316*	0.328*
Oophorectomy n (%)							
Yes	2 (20.00)	3 (16.70)	1.000***	4 (21.10)	4 (19.00)	1.000***	0.762**
No	8 (80.00)	15 (83.30)		15 (78.90)	17 (81.00)		
Oophorectomy time ^a	21.50 (± 20.50)	23.33 (± 19.60)	0.926*	17.00 (± 7.21)	15.00 (± 12.76)	0.825*	0.439*
Oophorectomy age (years)^a	35.50 (± 14.84)	43.00 (± 19.15)	0.676*	46.00 (± 3.00)	49.67 (± 4.61)	0.313*	0.340*
Hysterectomy n (%)							
Yes	5 (50.00)	7 (38.90)	0.698***	8 (42.10)	11 (52.40)	0.545**	0.637**
No	5 (50.00)	11 (61.10)		11 (57.90)	10 (47.60)		
Hysterectomy time ^a	20.00 (± 15.23)	33.29 (± 6.15)	0,061*	23.86 (± 11.23)	29.44 (± 12.07)	0.360*	0.835**
Menopause n (%)							
Yes	8 (80.00)	18 (100.00)	0.119***	18 (94.70)	(21) 100.00	0.475***	0.317***
No	2 (20.00)	0 (0.00)		1 (15.30)	0 (0.00)		

Menopause time ^a	9.86 (± 5.30)	13.67 (± 8.79)	0.298*	12.13 (± 8.22)	16.00 (± 10.17)	0.226*	0.375*
Menopause age (years)^a	48.57 (± 3.82)	49.06 (± 6.21)	0.850*	45.63 (± 6.28)	48.95 (± 5.29)	0.094*	0.259*
Race n (%)							
White	7 (70.00)	14 (77.80)		13 (68.40)	14 (66.70)		
Black	1 (10.00)	2 (11.10)	0.814***	5 (26.30)	3 (9.50)	0.180***	0.668**
Mixed	2 (10.00)	2 (11.10)		1 (5.30)	5 (23.80)		
Schooling n (%)							
Primary	2 (20.00)	2 (11.10)		3 (15.80)	3 (14.30)		
High school	2 (20.00)	8 (44.4)	0.479***	8 (42.10)	10 (47.60)	1.000***	0.855**
Graduate	6 (60.00)	8 (44.4)		8 (42.10)	8 (38.10)		
Smoking n (%)							
Yes	2 (20.00)	10 (55.60)	0.114***	2 (10.50)	9 (42.90)	0.034**	0.213**
No	8 (80.00)	8 (44.40)		17 (89.50)	12 (57.10)		
Smoking time (years)^a	3.50 (± 7.47)	16.94 (± 19.03)	0.014*	2.63 (± 8.55)	15.24 (± 19.67)	0.012*	0.505*
Alcohol intake n (%)							
Yes	4 (40.00)	11 (61.10)	0.433***	7 (36.80)	12 (57.10)	0.225**	0.813**
No	6 (60.00)	7 (38.90)		12 (63.20)	9 (42.90)		
Physical activity n (%)							
Yes	4 (40.00)	8 (44.40)	1.00***	9 (47.40)	12 (57.10)	0.752**	0.240**

No	6 (60.00)	10 (55.60)		10 (52.60)	9 (42.90)		
History of falls n (%)							
Yes	4 (40.00)	12 (66.70)	0.243***	8 (42.10)	8 (38.10)	1.000**	0.343**
No	6 (60.00)	6 (33.30)		11 (57.90)	13 (61.90)		
Fracture n (%)							
Yes	2 (20.00)	1 (16.70)	1.000***	1 (5.30)	3 (14.30)	0.607***	0.323***
No	8 (80.00)	15 (83.30)		18 (94.70)	18 (85.70)		
Antiresorptive n (%)							
Yes	0 (0.00)	8 (33.30)	0.062***	5 (26.30)	14 (66.70)	0.014**	0.013**
No	10 (100.00)	12 (66.70)		14 (73.70)	7 (33.30)		
Antiresorptive time (months)^a							
	0.00 (± 0.00)	22.33 (± 41.27)	0.035*	11.58 (± 30.01)	36.48 (± 53.11)	0.080*	0.206*
Als →Yes (time months)^a							
				23.32 (± 17.60)	30.43 (± 19.64)	0.237*	<0.001*
Bisphosphonate n (%)							
Yes	0 (0.00)	6 (33.30)	0.062***	5 (26.30)	11 (52.40)	0.117**	0.072**
No	10 (100.00)	12 (66.70)		14 (73.70)	10 (47.60)		
Denosumab n (%)							
Yes	0 (0.00)	1 (5.60)	1.000***	3 (15.80)	6 (28.60)	0.457***	0.035***
No	10 (100.00)	17 (94.40)		16 (84.20)	15 (71.40)		

^a Values represent the mean of the groups with and without bone loss; *Student's t test; **Pearson's test; ***Fisher's exact test. (±) = Standard deviation.

Table 2 - Oral health outcomes and oral health-related behaviors of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Variables	No AIs		<i>P</i>	AIs		<i>p</i>	<i>No AIs x AIs</i>
	(n=28)			(n=40)			
	No bone loss ^a (n=10)	Bone loss ^b (n=18)		No bone loss ^a (n=19)	Bone loss ^b (n=21)		
Decayed teeth	0.30	0.17	0.508*	0.32	0.14	0.385*	0.353*
Missing teeth	5.20	8.06	0.275*	5.74	8.19	0.329*	0.997*
Filled teeth	12.60	12.83	0.913*	13.84	14.14	0.892*	0.435*
Sound teeth	9.90	6.94	0.125*	8.11	5.52	0.125*	0.424*
Number of teeth	22.60	19.94	0.315*	22.26	19.81	0.329*	0.968*
DMFT	18.10	21.06	0.125*	19.84	22.48	0.117*	0.436*
PD (mm)	1.98	2.04	0.738*	1.91	1.88	0.842*	0.128*
CAL (mm)	2.13	2.37	0.295*	2.21	2.26	0.730*	0.608*
BOP (%)	6.90	8.82	0.578*	7.61	6.95	0.730*	0.370*
PI (%)	24.40	17.76	0.430*	11.94	10.05	0.718*	0.035*
Periodontitis n (%)							
Absent / mild	3 (30.00)	5 (29.40)	1.000***	5 (27.80)	3 (15.80)	0.447***	0.777**
Moderate / severe	7 (70.00)	12 (70.60)		13 (72.20)	16 (84.20)		
Sialometry (unstimulated) means (mL/min)	2.480	2.656	0.854*	0.763	0.681	0.607*	0.512*

Sialometry (stimulated) means (mL/min)	6.210	7.200	0.709*	1.979	1.741	0.433*	0.599*
Osteonecrosis n (%)							
Yes	0 (0.00)	1 (5.60)	1.000***	1 (5.30)	1 (4.80)	1.000***	1.000***
No	10 (100.00)	17 (94.40)		18 (94.70)	20 (95.20)		
Prosthesis wearing n (%)							
Yes	4 (40.00)	7 (38.90)	1.000***	3 (15.80)	11 (52.40)	0.022**	0.630*
No	6 (60.00)	11 (61.10)		16 (84.20)	10 (47.60)		
Tooth brushing (times/day) n (%)							
1 times/day	0 (0.00)	0 (0.00)		0 (0.00)	1 (4.80)		
2 times/day	2 (20.00)	8 (44.40)	0.247***	3 (17.50)	3 (14.30)	1.000***	0.055***
>2 times/day	8 (80.00)	10 (55.60)		14 (82.40)	17 (81.00)		
When was your last visit to the dentist? n (%)							
< 1 years	9 (90.00)	16 (88.90)		15 (78.90)	16 (76.20)		
> 1 < 3 years	1 (10.00)	2 (11.10)	1.000***	2 (10.50)	4 (19.00)	0.741***	0.247***
> 3 years	0 (0.00)	0 (0.00)		2 (10.50)	4 (19.00)		
What is your reason for visiting the dentist? n (%)							
Check-up	3 (30.00)	6 (33.30)		9 (47.40)	7 (35.00)		
Treatment	5 (50.00)	8 (44.40)	1.000***	8 (42.10)	13 (65.00)	0.176***	0.054**
Pain / emergency	2 (20.00)	4 (22.20)		2 (10.50)	0 (0.00)		

^a Values representing the subgroup means without bone mass loss; ^b Values representing the means of the subgroup with bone mass loss; *Student's t test; **Pearson's test; ***Fisher's exact test. DMFT: Tooth. Decayed. Missing and Filled Index; PD: Probing depth; CAL: Clinical attachment Level; BOP: Bleeding on probing; PI: Plaque index.

Table 3 - Concentration of cytokines in saliva and blood of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Cytokines (pg/mL)	No AIs (n=28)			AIs (n=40)			<i>p</i> <i>No AIs x AIs</i>	
	No bone loss ^a (n=10)	Bone loss ^b (n=18)	<i>p</i>	No bone loss ^a (n=19)	Bone loss ^b (n=21)	<i>P</i>	<i>p</i>	
S A L I V A	RANKL	61.61 (± 35.66)	106.36 (± 56.05)	0.039*	91.54 (± 60.20)	71.51 (± 48.71)	0.253*	0.187*
	OPG	783.22 (± 416.87)	1025.77 (± 1042.78)	0.511*	595.13 (± 334.59)	644.35 (± 353.59)	0.655*	0.062*
	IL 33	0.94 (± 2.84)	12.59 (± 15.45)	0.006*	24.56 (± 53.59)	17.11 (± 28.69)	0.582*	0.207*
	IL1 – β	63.51 (± 26.56)	103.90 (± 84.35)	0.328*	81.19 (± 74.03)	71.64 (± 53.06)	0.645*	0.564*
	IL6	7.77 (± 4.88)	5.42 (± 4.42)	0.389*	9.85 (± 16.88)	11.00 (± 14.90)	0.823*	0.358*
	IL8	876.33 (± 672.77)	705.98 (± 265.78)	0.527*	6290.55(± 22883.51)	2383.27 (± 4987.19)	0.461*	0.442*
	IL10	0.40 (± 0.54)	0.00 (± 0.00)	0.178*	0.13 (± 0.41)	0.40 (± 0.50)	0.081*	0.424*
	IL12	0.24 (± 0.33)	0.36 (± 0.61)	0.690*	0.46 (± 0.62)	0.41 (± 0.62)	0.789*	0.541*
	TNF – α	2.33 (± 0.98)	2.59 (± 1.63)	0.751*	2.42 (± 1.81)	2.34 (± 1.59)	0.880*	0.830*
B L O O	RANKL	429.16 (± 548.93)	72.67 (± 119.76)	0.063*	122.67 (± 314.35)	113.576 (± 269.30)	0.922*	0.346*
	OPG	1467.24 (± 316.63)	1243.76 (± 471.62)	0.323*	1051.31 (± 373.76)	1174.985 (± 628.29)	0.460*	0.155*
	IL 33	19.20(± 21.77)	9.82 (± 17.60)	0.360*	20.03 (± 34.99)	37.05 (± 87.12)	0.432*	0.367*
	Osteocalcin	2424.01(± 3759.41)	521.03 (± 667.85)	0.133*	57.33 (± 249.90)	94.32 (± 242.29)	0.637*	0.076*
	Resistin	8710.99(± 353.19)	9010.42 (± 351.63)	0.122*	8125.57 (± 1253.22)	7526.92 (± 1842.24)	0.242*	<0.001*

D	Leptin	5037.99(± 392.82)	4801.28 (± 1159.77)	0.565*	3099.83 (± 1516.43)	3850.71 (± 1253.13)	0.095*	<0.001*
	Adiponectin	15.006.91 ± 475.51)	14871.61(± 496.68)	0.601*	14653.18 (± 785.84)	14797.91 (± 792.22)	0.566*	0.362*

^a Values representing the subgroup means without bone mass loss; ^b Values representing the means of the subgroup with bone mass loss; *Student's t test. IL: Interleukin; TNF: Tumor necrosis factor; OPG: osteoprotegerin; RANKL: receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand; (±) = Standard deviation.

Table 4- Anthropometric variables of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Variables	No AIs (n=28)		<i>p</i>	AIs (n=40)		<i>p</i>	<i>p</i> <i>No AIs x AIs</i>
	No bone loss ^a (n=10)	Bone loss ^b (n=18)		No bone loss ^a (n=19)	Bone loss ^b (n=21)		
Weight	79.62 (± 12.67)	67.15 (± 10.85)	0.011*	75.82 (± 16.26)	65.91 (± 10.94)	0.028*	0.773*
Height	162.10 (± 6.11)	156.73 (± 4.02)	0.009*	161.92 (± 6.82)	157.91 (± 8.31)	0.106*	0.471*
Body mass index (BMI)	30.33 (± 4.63)	27.42 (± 4.87)	0.135*	28.95 (± 6.06)	26.41 (± 3.93)	0.120*	0.501*
Abdominal circumference	105.38 (± 10.48)	96.20 (± 10.53)	0.113*	97.27 (± 11.53)	92.23 (± 9.26)	0.174*	0.239*
Waist circumference	91.36 (± 6.99)	86.30 (± 11.11)	0.336*	87.30 (± 12.81)	82.57 (± 9.30)	0.229*	0.552*
Hip circumference	116.00 (± 9.54)	104.65 (± 7.61)	0.020*	107.67 (± 9.55)	102.50 (± 7.92)	0.099*	0.280*
Hip waist ratio	0.79 (± 0.06)	0.82 (± 0.07)	0.368*	0.81 (± 0.07)	0.80 (± 0.05)	0.813*	0.831*

^a Values representing the subgroup means without bone mass loss; ^b Values representing the means of the subgroup with bone mass loss; *Student's t test. (±) = Standard deviation.

Table 5 - Regression model evaluating factors associated with changes in bone mass of individuals in use of aromatase inhibitors (AIs).

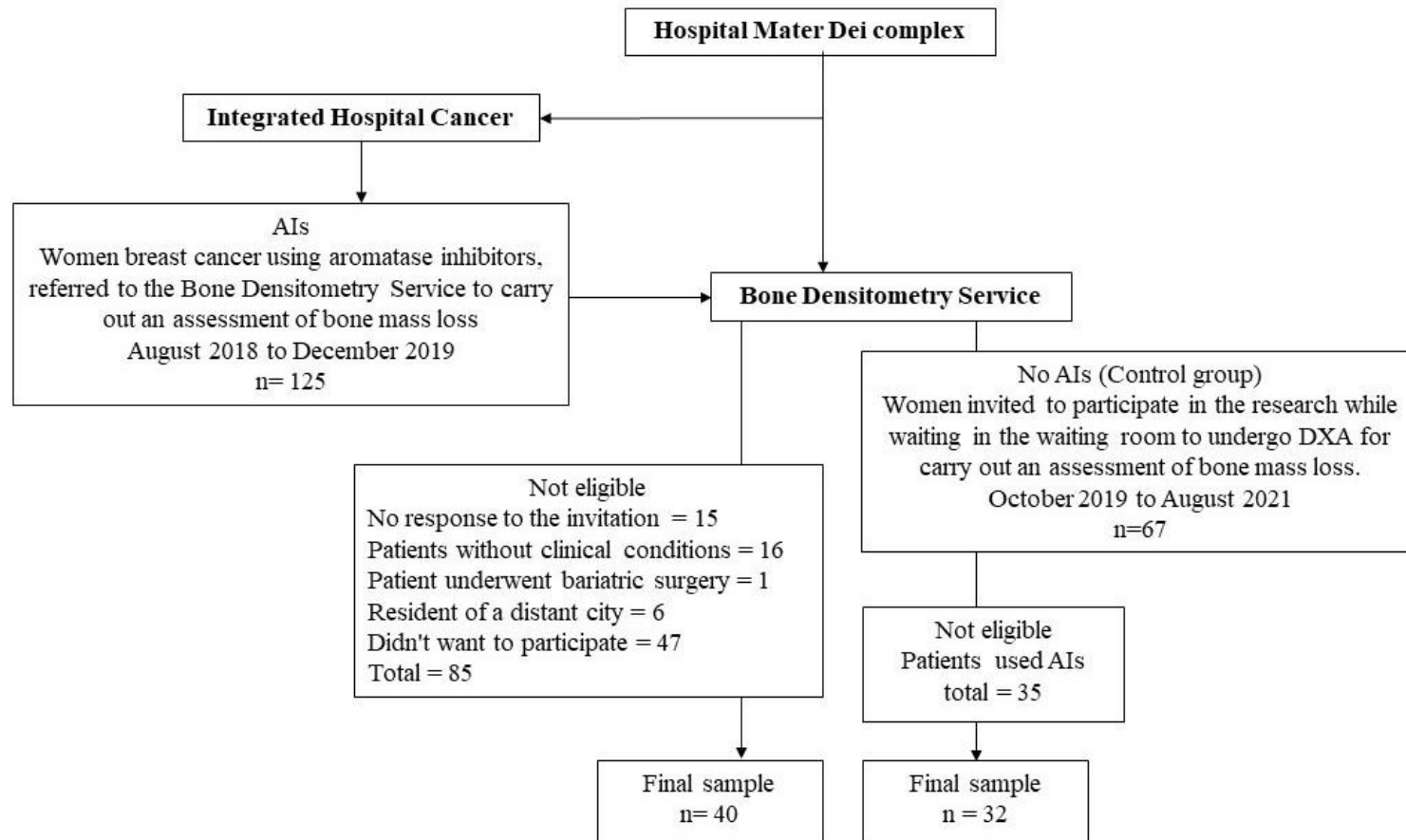
Variables	<i>B</i>	SE	<i>p</i>
AIs → Yes	-0.518	1.143	0.650
Menopause age (years)	0.081	0.079	0.305
<i>Diabetes melitus</i> → Yes	1.858	0.980	0.058
Dislipdemia → Yes	-0.602	0.894	0.501
Antiresorptive → Yes	-2.480	1.080	0.022
IL-33 (saliva)	-0.005	0.012	0.648
RANKL (saliva)	-0.017	0.010	0.104
OPG (saliva)	0.001	0.001	0.403
OPG (blood)	-0.001	0.001	0.554
Resistin (blood)	0.000	0.000	0.970
Leptin (blood)	0.001	0.000	0.113
Osteocalcin (blood)	-0.001	0.001	0.315

Poisson Regression

Table 6 - Oral health-related quality of life of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Variables	No AIs (n=28)		<i>p</i>	AIs (n=40)		<i>P</i>	<i>p</i> <i>No AIs x AIs</i>
	No bone loss (n=10)	Bone loss (n=18)		No bone loss (n=19)	Bone loss (n=21)		
Physical	22.00 (± 6.12)	17.44 (± 7.31)	0.114*	24.06 (± 5.37)	24.43 (± 4.28)	0.815*	0.001*
Social	18.60 (± 4.37)	16.75 (± 5.71)	0.391*	19.47 (± 4.71)	19.05 (± 5.05)	0.793*	0.042*
Psychological	18.20 (± 4.78)	16.31 (± 5.05)	0.354*	19.29 (± 5.08)	19.19 (± 4.42)	0.947*	0.020*
Total score	58.80 (± 14.83)	50.50 (± 17.02)	0.217*	62.82 (± 14.33)	62.67 (± 13.16)	0.972*	0.005*

^a Values representing the subgroup means without AI; ^b Values representing the means of the subgroup with AI; *Mann Whitney. Significance level < 0.05. (±) = Standard deviation.



SUPPLEMENTARY FIGURE 1. Flowchart representing sampling strategy and inclusion/exclusion reasons for study groups.

Supplementary table 1- Diagnosis of comorbidities of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Variables	No AIs		<i>p</i>	AIs		<i>p</i>	<i>P</i>
	(n=28)			(n=40)			
	No bone loss (n=10)	Bone loss (n=18)		No bone loss (n=19)	Bone loss (n=21)		
Systemic arterial hypertension n (%)							
Yes	6 (60.00)	5 (27.80)	0.125***	9 (47.40)	12 (57.10)	0.752**	0.487**
No	4 (40.00)	13 (72.20)		11 (52.60)	9 (42.90)		
Coronary artery disease n (%)							
Yes	2 (20.00)	0 (0.00)	0.119***	2 (10.50)	1 (4.80)	0.596***	1.000***
No	8 (80.00)	18 (100.00)		17 (89.50)	20 (95.20)		
Diabetes mellitus n (%)							
Yes	3 (30.00)	2 (11.10)	0.315***	8 (42.10)	5 (23.80)	0.314**	0.170**
No	7 (70.00)	16 (88.90)		11 (57.90)	16 (76.20)		
Depression n (%)							
Yes	3 (30.00)	9 (50.00)	0.434***	7 (36.80)	9 (42.90)	0.755**	1.000**
No	7 (70.00)	9 (50.00)		12 (63.20)	12 (57.10)		
Dislipidemia n (%)							
Yes	2 (20.00)	6 (33.30)	0.669***	11 (57.90)	11 (52.40)	0.761**	0.058**

No	8 (80.00)	12 (66.70)		8 (42.10)	10 (47.60)		
Thyroid n (%)							
Normal	4 (40.00)	14 (77.80)		16 (84.20)	14 (66.70)		
Hypothyroidism	6 (60.00)	3 (16.70)	0.035***	3 (15.80)	7 (33.30)	0.281***	0.679***
Hyperthyroidism	0 (0.00)	1 (5.60)		0 (0.00)	0 (0.00)		
Organ transplant n (%)							
Yes	0 (0.00)	0 (0.00)		1 (5.30)	(0.00)	0.475***	1.000***
No	10 (100.00)	18 (100.00)		18 (94.70)	21 (100.00)		
Chronic renal failure n (%)							
Yes	0 (0.00)	1 (5.60)	1.000***	1 (5.30)	1 (4.80)	1.000***	1.000***
No	10 (100.00)	17 (94.40)		18 (94.70)	20 (95.20)		
Other comorbidities n (%)							
Yes	2 (20.00)	5 (27.80)	0.955***	8 (42.10)	3 (14.30)	0.056***	0.629***
No	8 (80.00)	13 (72.20)		11 (57.90)	18 (85.70)		

Pearson's test; *Fisher's exact test.

Supplementary Table 2 - Analyses of other medication of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Variables	No AIs		<i>P</i>	AIs		<i>p</i>	<i>P</i>
	(n=28)			(n=40)			
	No bone loss (n=10)	Bone loss (n=18)		No bone loss (n=19)	Bone loss (n=21)		
Steroid n (%)							
Yes	3 (30.00)	0 (0.00)	0.037***	0 (0.00)	1 (4.85)	1.000***	0.317***
No	7 (70.00)	18 (100.00)		19 (100.00)	20 (95.20)		
Steroid time ^a	0.33 (± 0.70)	0.00 (± 0.00)	0.195*	0.00 (± 0.00)	5.71 (± 26.18)	0.348*	0.398*
Antihypertensive n (%)							
Yes	5 (50.00)	5 (27.80)	0.412***	9 (47.40)	11 (57.10)	0.752**	0.637**
No	5 (50.00)	13 (72.20)		11 (57.90)	10 (47.60)		
Antidepressant N (%)							
Yes	2 (20.00)	7 (38.90)	0.417***	7 (36.80)	10 (47.60)	0.538***	0.228**
No	8 (80.00)	11 (61.10)		12 (63.20)	11 (52.40)		
Anticoagulant n (%)							
Yes	0 (0.00)	0 (0.00)		1 (5.30)	0 (0.00)	0.475***	1.000***
No	10 (100.00)	18 (100.00)		17 (94.70)	21 (100.00)		
Antiplatelet n (%)							

Yes	0 (0.00)	1 (5.60)	1.000***	3 (15.80)	5 (23.80)	0.698***	0.169***
No	10 (100.00)	17 (94.40)		16 (84.20)	16 (76.20)		
Diuretic n (%)							
Yes	1 (10.00)	1 (5.60)	1.000***	3 (15.80)	2 (9.50)	0.654***	0.725***
No	9 (90.00)	17 (94.40)		16 (84.80)	19 (90.50)		
Statins n (%)							
Yes	2 (20.00)	4 (22.20)	1.000***	11 (57.90)	11 (52.40)	0.761**	0.007**
No	8 (80.00)	14 (77.80)		8 (42.10)	10 (47.60)		
Calcium supplement n (%)							
Yes	1 (10.00)	8 (44.40)	0.098***	5 (26.30)	15 (71.40)	0.010**	0.090**
No	9 (90.00)	10 (55.60)		14 (73.70)	6 (28.60)		
Vitamin D supplement n (%)							
Yes	3 (30.00)	10 (55.60)	0.254***	7 (36.80)	14 (66.70)	0.112**	0.487**
No	7 (70.00)	8 (44.40)		12 (63.20)	7 (33.30)		
Chemotherapy							
Yes	-	-	-	10 (52.60)	11 (52.40)	1.000**	-
No	-	-		9 (47.40)	10 (47.60)		
Radiotherapy							
Yes	-	-	-	17 (89.50)	20 (95.20)	0.596**	-

No	-	-	2 (10.50)	1 (4.80)
----	---	---	-----------	----------

^a Values represent the mean of the groups with and without bone loss; *Student's t test; **Pearson's test; ***Fisher's exact test. (\pm) = Standard deviation.

Supplementary Table 3 – Laboratory findings of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Laboratory tests (mg/dL)	No AIs (n=28)			AIs (n=40)			<i>p</i>
	No bone loss ^a	Bone loss ^b	<i>p</i>	No bone loss ^a	Bone loss ^b	<i>p</i>	<i>No AIs x AIs</i>
	(n=10)	(n=18)		(n=19)	(n=21)		
Calcium	9.38 (± 0.30)	9.15 (± 0.39)	0.273*	7.90 (± 2.55)	9.49 (± 2.01)	0.067*	0.544*
Ionic calcium	1.83 (± 1.50)	1.23 (± 0.06)	0.394*	2.79 (± 4.63)	1.44 (± 0.83)	0.253*	0.608*
17β-Oestradiol	40.00 (± 45.46)	16.03 (± 6.60)	0.305*	18.22 (± 5.14)	24.96 (± 31.66)	0.537*	0.639*
Oestrone	83.30 (± 44.74)	87.76 (± 45.90)	0.910*	71.22 (± 74.93)	47.76 (± 14.18)	0.446*	0.335*
D vitamin	27.70 (± 7.80)	28.87 (± 10.25)	0.819*	29.98 (± 8.53)	31.55 (± 10.02)	0.630*	0.394*
CTX	0.42 (± 0.39)	0.52 (± 0.35)	0.709*	0.51 (± 0.24)	0.42 (± 0.26)	0.468*	0.887*
Glucose	89.66 (± 1.03)	89.00 (± 8.03)	0.823*	118.66 (± 57.87)	101.71 (± 17.65)	0.246*	0.078*
Insulin	13.36 (± 5.68)	9.58 (± 5.94)	0.334*	10.91 (± 9.71)	7.11 (± 2.68)	0.177*	0.239*
Total cholesterol	196.20 (± 28.47)	198.50 (± 38.50)	0.911*	194.75 (± 25.83)	198.81 (± 36.28)	0.707*	0.957*
HDL	60.40 (± 18.11)	56.25 (± 14.16)	0.652*	58.24 (± 14.98)	62.57 (± 15.18)	0.384*	0.568*
LDL	115.80 (± 19.98)	116.13 (± 33.61)	0.985*	119.76 (± 40.76)	112.14 (± 30.33)	0.513*	0.967*
Triglycerides	92.75 (± 56.37)	130.00 (± 56.06)	0.304*	144.53 (± 71.08)	111.81 (± 55.46)	0.120*	0.670*

^a Values representing the subgroup means without bone mass loss; ^b Values representing the means of the subgroup with bone mass loss; *Student's t test; (±) = Standard deviation. CTX: carboxyterminal telopeptide of type I collagen; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

Supplementary table 4 – Nutritional consumption of individuals in use or not of aromatase inhibitors (AIs) and classified as presenting or not bone loss.

Variables	No AIs		<i>p</i>	AIs		<i>p</i>	<i>P</i>
	(n=28)			(n=40)			
	No bone loss ^a (n=10)	Bone loss ^b (n=18)		No bone loss ^a (n=19)	Bone loss ^b (n=21)		<i>AIs x não AIs</i>
Carbohydrates (gr)	172.56 (± 45,67)	171.62 (± 91,76)	0.979*	229.11 (± 84,30)	172.70 (± 54,73)	0.027*	0.311*
Proteins (gr)	67.49 (± 38,01)	44.72 (± 14,14)	0.210*	66.21 (± 29,06)	64.87 (± 28,17)	0.894*	0.210*
Lipids (gr)	39.33 (± 21,24)	24.85 (± 11,69)	0.169*	46.46 (± 19,11)	53.36 (± 28,22)	0.427*	0.027*
Fiber (gr)	14.56 (± 7,81)	14.52 (± 6,44)	0.991*	20.41 (± 10,82)	21.02 (± 14,98)	0.896*	0.021*
Magnesium (mg)	198.20 (± 81,29)	177.69 (± 89,80)	0.654*	235.09 (± 90,54)	211.37 (± 112,39)	0.515*	0.148*
Phosphor (mg)	976.20 (± 964,41)	490.41 (± 191,85)	0.325*	950.27 (± 426,92)	853.83 (± 412,19)	0.515*	0.229*
Potassium (mg)	2025.02 (± 997,66)	1566.20 (± 491,51)	0.355*	2264.59 (± 840,88)	2136.86 (± 858,24)	0.677*	0.076*
Total Vitamin D (mcg)	3.67 (± 2,65)	9.69 (± 14,26)	0.223*	7.24 (± 12,23)	22.43 (± 41,66)	0.183*	0.282*
Total calcium dose (mg)	641.78 (± 687,96)	418.55 (± 237,34)	0.356*	671.52 (± 476,84)	802.33 (± 506,01)	0.454*	0.091*
Total sugar	20.00 (± 24,15)	40.16 (± 58,15)	0.437*	101.56 (± 66,23)	86.69 (± 72,29)	0.546*	0.021*
Animal protein	160.83 (± 126,42)	95.50 (± 82,91)	0.229*	129.66 (± 152,90)	115.44 (± 97,20)	0.748*	0.947*
Flour. pasta and breads	71.66 (± 38,81)	163.20 (± 244,68)	0.385*	156.50 (± 155,18)	93.00 (± 88,39)	0.174*	0.861*
Dairy	76.16 (± 114,19)	72.50 (± 97,35)	0.946*	152.33 (± 147,37)	182.88 (± 197,74)	0.625*	0.057*
Fruit and vegetables	194.33 (± 242,19)	178.40 (± 121,65)	0.862*	266.73 (± 235,59)	272.11 (± 200,42)	0.944*	0.079*

Total Energy Value	451.98 (\pm 525,54)	435.91 (\pm 379,69)	0.952*	1583.86 (\pm 585,54)	1409.72 (\pm 415,13)	0.333*	0.001*
--------------------	------------------------	------------------------	--------	-------------------------	-------------------------	--------	---------------

^a Values representing the subgroup means without bone mass loss; ^b Values representing the means of the subgroup with bone mass loss; *Student's t test. (\pm) = Standard deviation.

Supplementary Table 5 - Regression model evaluating factors associated with quality of life between aromatase inhibitors (AIs)

Patient group	Odds ratio (OR)	CI (95%)	P (value)
Ais	1.18	1.05-1.33	0.003
No Ais	1		
Schooling			
Primary	1		
High school	1.17	1.05-1.33	0.005
Graduate	1.26	1.04-1.51	0.020
Tooth brushing (times/day)			
1 times/day	1		
2 times/day	1.33	1.08-1.63	0.007
>2 times/day	1.33	1.12-1.59	0.001
What is your reason for visiting the dentist?			
Check-up	1.32	1.09-1.61	0.004
Treatment	1.12	0.91-1.38	0.255
Pain / emergency	1		

Poisson Regression

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-249.
2. Williams N, Harris LN. The renaissance of endocrine therapy in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(1):41–47.
3. Baatjes KJ, Apffelstaedt JP, Kotze MJ, Conradie M. Postmenopausal Breast Cancer, Aromatase Inhibitors, and Bone Health: What the Surgeon Should Know. *World J Surg* 2016; 40(9):2149-56.
4. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002; 95(9):2006-16.
5. Joshi H, Press MF. Molecular oncology of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, eds. *The Breast*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:22.
6. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* 2019; 321(3):288-300.
7. Tenti S, Correale P, Cheleschi S, Fioravanti A, Pirtoli L. Aromatase Inhibitors-Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci* 2020; 21(16):5625.
8. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al; BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (8):766-776.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001):1341-1352.

10. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285(6):785–795.
11. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, Cummings SR. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16069.
12. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD, et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166(11):818-839.
13. Barron RL, Oster G, Grauer A, Crittenden DB, Weycker D. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2020; 31(11):2103-2111.
14. NAMS. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2021; 28(9):973-997.
15. Fistarol M, Rezende CR, Figueiredo Campos AL, Kakehasi AM, Geber S. Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. *Climacteric*. 2019; 22(5):523-526.
16. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359(9321):1929-36.
17. Weng W, Li H, Zhu S. An Overlooked Bone Metabolic Disorder: Cigarette Smoking-Induced Osteoporosis. *Genes (Basel)* 2022; 13(5):806.
18. Melaku YA, Gill TK, Adams R, Shi Z. Association between dietary patterns and low bone mineral density among adults aged 50 years and above: findings from the North West Adelaide Health Study (NWAHS). *Br J Nutr* 2016; 116(8):1437-1446.
19. Kim JI, Choi CH, Chung KH. Association between Metabolic Syndrome and the Number of Remaining Teeth in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Analysis Using the Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *J Clin Med* 2021;10, 4759.

20. Kanis JA, *et al.* “European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.” *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2019, vol. 30, 1:3-44.
21. Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 1994; 102(1):68-72.
22. Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis* 2010; 16(4):316-27.
23. Brasileiro CB, Chalub LFFH, Abreu MHNG, Barreiros ID, Amaral TMP, Kakehasi AM, Mesquita RA. Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017; 12(1):26.
24. 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; 131(3):347-355.
25. Sachelarie L, Farcas DM, Dartu L, Vasiliu M, Daraba O, Nazarie S, Mocanu C, Burlui V. Comparative study of diseases of the stomatognathic system and specific parameters of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27(2):845-8.
26. Ayed MS, Alsharif AF, Divakar DD, Jhugroo C, Alosaimi B, Mustafa M. Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women. *Dis Mon* 2019; 65(6):193-215.
27. Mongkornkarn S, Suthasinekul R, Sritara C, Lertpimonchai A, Tamsailom S, Udomsak A. Significant association between skeletal bone mineral density and moderate to severe periodontitis in fair oral hygiene individuals. *J Investig Clin Dent* 2019; 10(4):e12441.

28. Hong SJ, Yang BE, Yoo DM, Kim SJ, Choi HG, Byun SH. Analysis of the relationship between periodontitis and osteoporosis/fractures: a cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2021; 21(1):125.
29. Güncü GN, Tözüm TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature. *Aust Dent J.* 2005; 50(3):138-45.
30. Jonasson G, Sundh V, Ahlqwist M, Hakeberg M, Björkelund C, Lissner L. A prospective study of mandibular trabecular bone to predict fracture incidence in women: a low-cost screening tool in the dental clinic. *Bone* 2011; 49(4):873-9.
31. Kim CS, Kim EK, Lee KS, Lee HK, Choi YH, Hwang TY, Moon JS. Relationship between bone mineral density, its associated physiological factors, and tooth loss in postmenopausal Korean women. *BMC Womens Health* 2015; 15:65.
32. Macari S, Duffles LF, Queiroz-Junior CM, Madeira MF, Dias GJ, Teixeira MM, Szawka RE, Silva TA. Oestrogen regulates bone resorption and cytokine production in the maxillae of female mice. *Arch Oral Biol* 2015; 60(2):333-41.
33. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* 2018; 45(Suppl 20):S171-S189.
34. ISCD. *International Society for Clinical Densitometry*. Disponível em: <https://iscd.org/>. Acesso em 20/05/2022.
35. Looker AC, et al., Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8(5):468-89.
36. Kanis JA, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.

37. Leslie WD, Shevroja E, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. *Osteoporos Int* 2018; 29(3):751–8.
38. 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>.
39. Silness J, Løe H: Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-3.
40. Eke PI, *et al.* Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *J Periodontol* 2012; 83(12):1449-1454.
41. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 Tabelas de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil. Rio de Janeiro 2011. 1-351p. Accessed in: 15/05/22. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50002.pdf>.
42. WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. 256p. Acesso em: 17/05/22. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
43. WHO. World Health Organization. (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>.
44. Dini, E.L., McGrath, C., Bedi, R. Na evaluation of the Oral Health Quality of Life (OHQoL) instrument in a Brazilian population. *Community Dent Health* 2003; 40-44.
45. McGrath C, Bedi R. Impact of oral health on quality of life in Britain: population-based norming of the UK oral health related quality of life measure (OHQoL-UK©). *British Dental J* 2002; 193:521-524.

46. McGrath C, Bedi R. Measuring the impact of oral health on quality of life in Britain using OHQoL-UK. *J Public Health Dentistry* 2003; 63:73-77.
47. Folkestad L, Bjarnason NH, Bjerregaard JK, Brixen K. The effect of aromatase inhibitors on bone metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104(1):3-10.
48. Bundred NJ. Aromatase inhibitors and bone health. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(1):60-7.
49. Ramchand SK, Cheung YM, Yeo B, Grossmann M. The effects of adjuvant endocrine therapy on bone health in women with breast cancer. *J Endocrinol* 2019; 241(3):R111-R124.
50. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339(11):733-8.
51. Hollenbach, K.A.; Barrett-Connor, E.; Edelstein, S.L.; Holbrook, T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health* 1993; 83:1265–1270.
52. Marques, E.A.; Elbejjani, M.; Gudnason, V.; Sigurdsson, G.; Lang, T.; Sigurdsson, S.; Aspelund, T.; Siggeirsdottir, K.; Launer, L.; Eiriksdottir, G.; et al. Cigarette smoking and hip volumetric bone mineral density and cortical volume loss in older adults: The AGES-Reykjavik study. *Bone* 2018; 108:186–192.
53. Egger, P.; Duggleby, S.; Hobbs, R.; Fall, C.; Cooper, C. Cigarette smoking and bone mineral density in the elderly. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50:47–50.
54. Trevisan, C.; Alessi, A.; Girotti, G.; Zanforlini, B.M.; Bertocco, A.; Mazzochin, M.; Zoccarato, F.; Piovesan, F.; Dianin, M.; Giannini, S.; et al. The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom* 2020, 23:381–389.

55. Bjarnason, N.H.; Nielsen, T.F.; Jørgensen, H.L.; Christiansen, C. The influence of smoking on bone loss and response to nasal estradiol. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2009; 12:59–65.
56. Wang, M.; Luo, X.; Xu, S.; Liu, W.; Ding, F.; Zhang, X.; Wang, L.; Liu, J.; Hu, J.; Wang, W. Trends in smoking prevalence and implication for chronic diseases in China: Serial national cross-sectional surveys from 2003 to 2013. *Lancet Respir Med* 2019; 7:35–45.
57. Law, M.R.; Hackshaw, A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315:841–846.
58. Cusano, N.E. Skeletal Effects of Smoking. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2015, 13, 302–309.
59. Wong, P.K.; Christie, J.J.; Wark, J.D. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci* 2007; 113:233–241.
60. Ward, K.D.; Klesges, R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:259–270.
61. Al-Bashaireh, A.M.; Haddad, L.G.; Weaver, M.; Kelly, D.L.; Chengguo, X.; Yoon, S. The Effect of Tobacco Smoking on Musculoskeletal Health: A Systematic Review. *J Environ Public Health* 2018; 2018: 4184190.
62. Mitchell RJ, Lord SR, Harvey LA, Close JC. Obesity and falls in older people: mediating effects of disease, sedentary behavior, mood, pain and medication use. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60(1):52-8.
63. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14(9):1622-7.

64. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanios G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020; 20(3):372-381.
65. Hua Y, Fang J, Yao X, Zhu Z. Can waist circumference be a predictor of bone mineral density independent of BMI in middle-aged adults? *Endocr Connect* 2021; 10(10):1307-1314.
66. Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2014; 65(2):139-48.
67. Kim S, Henneicke H, Cavanagh LL, Macfarlane E, Thai LJ, Foong D, Gasparini SJ, Fong-Yee C, Swarbrick MM, Seibel MJ, Zhou H. Osteoblastic glucocorticoid signaling exacerbates high-fat-diet- induced bone loss and obesity. *Bone Res* 2021; 9(1):40.
68. Limon-Miro, A.T.; Lopez-Teros, V.; Astiazaran-Garcia, H. Dietary Guidelines for Breast Cancer Patients: A Critical Review. *Adv Nutr* 2017; 8:613–623.
69. Purcell SA, Marker RJ, Cornier MA, Melanson EL. Dietary Intake and Energy Expenditure in Breast Cancer Survivors: A Review. *Nutrients* 2021; 13(10):3394.
70. Godinho-Mota, J.C.M.; Mota, J.F.; Goncalves, L.V.; Soares, L.R.; Schincaglia, R.M.; Prado, C.M.; Martins, K.A.; Freitas-Junior, R. Chemotherapy negatively impacts body composition, physical function and metabolic profile in patients with breast cancer. *Clin Nutr* 2021; 40:3421–3428.
71. Demark-Wahnefried, W.; Peterson, B.L.; Winer, E.P.; Marks, L.; Aziz, N.; Marcom, P.K.; Blackwell, K.; Rimer, B.K. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:2381–2389.

72. Makari-Judson, G.; Braun, B.; Jerry, D.J.; Mertens, W.C. Weight gain following breast cancer diagnosis: Implication and proposed mechanisms. *World J Clin Oncol* 2014; 5:272–282.
73. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80:436–446.
74. Miller CS, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:322–329.
75. Malcolm J, Awang RA, Oliver-Bell J, Butcher JP, Campbell L, Adrados Planell A, Lappin DF, Fukada SY, Nile CJ, Liew FY, Culshaw S. IL-33 Exacerbates Periodontal Disease through Induction of RANKL. *J Dent Res* 2015; 94(7):968-75.
76. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Dmochowski J, Genco RJ. Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005; 76(7):1123-1128.
77. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):197-208.
78. Eagle I, Benavides E, Eber R, et al. Periodontal health in breast cancer patients on aromatase inhibitors versus postmenopausal controls: a longitudinal analysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43(8):659-667
79. Taichman LS, Griggs JJ, Inglehart MR. Periodontal health, perceived oral health, and dental care utilization of breast cancer survivors. *J Public Health Dent*. 2015; 75:148–156.
80. Lane N, Armitage C G, Loomer P, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005; 76: 1113–1122.

81. Takaishi Y, Ikeo T, Miki T, Nishizawa Y, Morri H. Suppression of alveolar bone resorption by etidronate treatment for periodontal disease: 4 to 5-year follow-up of four patients. *J Int Med Res* 2003; 31: 575–584.
82. Takaishi Y. Treatment of periodontal disease, prevention and bisphosphonate. *Clin Calcium* 2003; 13:173–176.
83. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006; 12: 85–101.
84. Perayil J, Menon KS, Kurup S, Thomas AE, Fenol A, Vylloppillil R, Bhaskar A, Megha S. Influence of Vitamin D; Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(6):ZC35-8.
85. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36(3):544-552.
86. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:dga048.
87. Chukir T, Liu Y, Farooki A. Antiresorptive agents' bone-protective and adjuvant effects in postmenopausal women with early breast cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(6):1125-1135.
88. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, *et al.* Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35:2062–81.
89. Daubin  F, Le Gall C, Gasser J, Green J, Cl zardin P. Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:322–30.

90. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62:6538–44.
91. Lomax AJ, Yee Yap S, White K, Beith J, Abdi E, Broad A, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss with alendronate in postmenopausal women: the BATMAN trial. *J Bone Oncol* 2013; 2:145–53.
92. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:967–75.
93. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, Sleeboom HP, Jerusalem G, Mebis J, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012; 12:40–8.
94. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013; 24:398–405.
95. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:433–43.
96. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022; 80(5):920-943.
97. Yong CW, Robinson A, Hong C. Dental Evaluation Prior to Cancer Therapy. *Front Oral Health* 2022; 3:876941.

**Artigo 2 – INDICES IN DENTAL IMAGE EXAMS FOR BONE MINERAL DENSITY
EVALUATION AMONG AROMATASE INHIBITORS USERS**

Artigo científico aceito no periódico *Brazilian Oral Research* (Qualis A2; Fator de impacto 1.633).

Indices in dental image exams for bone mineral density evaluation among aromatase inhibitors users

Abstract

We evaluated the accuracy of radiomorphometric indices (RI) and fractal dimension (FD) for screening of bone mineral density (BMD) in postmenopausal patients who had breast cancer using aromatase inhibitors (AI). The sample consisted of 40 participants. Digital panoramic radiography (DPR) and cone-beam computed tomography (CBCT) were evaluated along with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), which is the gold standard for detecting low BMD. According to T-scores through DXA, the subjects were assigned to two groups: with normal BMD and with low BMD (osteopenia and osteoporosis). The area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity with their respective confidence intervals were determined for DPR and CBCT. For DPR indices, AUC ranged from 52.6% and 75.8%. The mandibular cortical width (MCW) had the highest AUC. For FD, the total trabecular index had the highest sensitivity, while the index anterior to the mental foramen (MF) had the highest specificity. In CBCT, AUC ranged from 51.8% and 62.0%. The indices with the highest AUC were the molar (M) and anterior (A). The symphysis (S) index had the highest sensitivity and the posterior (P) index had the highest specificity. Sensitivity and specificity were reasonable for the computed tomography index (Inferior; CTI [I]). Therefore, MCW, FD of mandible angle and total trabecular ROI in DPR and the CTI (I), M, P, and A indices in CBCT proved to be promising tools in distinguishing individuals with low BMD. Cutoff point values for these indices could be a helpful tool to investigate low BMD in postmenopausal women using AI.

Keywords: accuracy, bone mineral density, panoramic radiographic, cone beam computed tomography, aromatase inhibitors.

Introduction

Breast cancer remains an important public health issue. It is estimated that this malignancy has surpassed lung cancer as the first in incidence among all types of cancer in women, with 2,261,419 new cases worldwide in 2020.¹ About one third of all breast cancer cases are estrogen dependent,² with deprivation therapy of this hormone being established for management of the disease.³ In the postmenopausal stage, the ovaries become marginally functional or not functional, and circulating estrogen levels are reduced. 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 are the first-choice drugs for the treatment of breast cancer, acting as selective and potent inhibitors of the aromatase enzyme and are classified by their mechanism of action and by assigned generations (first, second or third). They are 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 in affected women.⁵

The best-known exam for analyzing and diagnosing BMD is dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and its results are reported using scores. Nevertheless, the routine of this tool is unfeasible due to its high cost and lack of access by 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 of the lower jaw, this being a helpful tool for screening BMD and determining the grounds for assertive referral of affected individuals to more specific exams and therapy for osteopenia/osteoporosis.⁷⁻¹⁰ By employing DPR, it is still possible to analyze

the bone characteristics through mathematical methods, the so-called fractal dimension analysis. The latter measures the complexity of irregular structures, providing more information that can assist with the diagnosis of low BMD due to changes in trabecular bone caused by osteoporosis.⁶ In addition, 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 to advances in radiation dose reduction compared to other imaging exams such as computed tomography.¹¹ CBCT also has critical properties that can be used to measure and visualize the radiomorphometric indices.^{11,12}

Previous studies have investigated the usefulness of DPR and CBCT indices to evaluate BMD by measuring their accuracy compared to 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 fractal dimension may be employed to quantify 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. It is also worth to evaluate the applicability of the exams and indices to the investigation of BMD in specific populations. 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

Information about mandibular indices and fractal dimension properties on panoramic radiographs of individuals using aromatase inhibitors has been recently reported in the literature.²² However, data concerning CBCT and its parameters, including its accuracy for diagnosing low BMD, have been barely documented thus far. Therefore, the purpose of the

present accuracy study was to investigate the usefulness of fractal dimension and radiomorphometric indices in DPR and radiomorphometric indices in CBCT for the assessment of BMD in postmenopausal women who had breast cancer using aromatase inhibitors. DXA was the reference standard for accurate test calculation. Considering that both dental images are ancillary tools in the detection of systemic disorders, our alternative hypothesis was that fractal dimension and radiomorphometric indices in the DPR and radiomorphometric indices in the CBCT would have sufficient accuracy and therefore would be helpful for the detection of low BMD in individuals who undergo therapy with aromatase inhibitors.

Methodology

Study design, period of recruitment and ethical issues

This diagnostic accuracy study included postmenopausal women who had breast cancer and who were using aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, or exemestane), who had an indication for DXA in an xxx, and who had been referred to the xxx with a request for dental imaging exams and dental treatment. The subjects were recruited between 2018 and 2020, gave written informed consent to participate in the study. Clinicodemographic data were collected for all participants. 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. At the time, 125 postmenopausal women were undergoing treatment with aromatase inhibitor at the service. However, 40 were included and evaluated in this study. The reasons given by the individuals for not participating in this study were: personal reasons (n=47), limited physical mobility (n=16), no response to the invitation (n=15), resident of a distant city (n=6), or having had bariatric surgery recently (n=1). The study was approved by the Ethics Committee of the two services (#xxx; #xxx).

BMD assessment

BMD was assessed by DXA (Hologic Discovery DXA System, Hologic Inc.; Bedford, MA, USA) in all patients recruited for this study according to the recommendations of The International Society For Clinical Densitometry (<https://iscd.org/>). 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 BMD. The absolute BMD values (g/cm²) were compared to determine the BMD-monitored differences between the examinations of each patient. BMD was calculated using the enCORE software (version 14.1; GE Healthcare, Madison, WI, USA). Based on the DXA scores and World Health Organization criteria,²³ the participants were allocated into two groups according to the score obtained: (I) individuals with normal BMD (T-score ≥ -1) and (II) individuals with low BMD, i.e., those with osteopenia ($-1 \leq \text{T-score} < -2.5$) and those with osteoporosis (T-score ≤ -2.5).

Image acquisition

The interval between DXA and DPR/CBCT did not exceed 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 (S.G.B.). 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). All images were analyzed on a single LG 15' monitor (LG Electronics; Taubaté, SP, Brazil) at night in a room with dimmed light.

Radiomorphometric indices measurements

The radiomorphometric indices used to evaluate the individuals in the DPR exams were mandibular cortical index (MCI; **Figure 1**), with the inferior cortical bone visualized in the region from the mental foramen to the region of the third molar and employed for the classification of the MCI as C1, C2 or C3.⁷ The MCW (**Figure 2**) was measured along a vertical line drawn from the mental foramen on both sides of the cortical bone and the mean value was calculated.¹⁵ Fractal dimension (**Figure 3**) was determined in three mandible areas in order to assess the trabecular and cortical bone according to previously published methods.^{22,24} A square area of 50×50 pixels was defined for the trabecular bone, i.e., in the anterior region of the mental foramen and in the angle of the mandible. The anatomic ROI was defined in the area of cortical bone from the mental foramen to 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 fractal dimension was calculated for each patient based on the angle of the mandible and the anterior region of the mental foramen fractal dimension. The list of ImageJ 1.4.3.67 commands (<https://rsbweb.nih.gov/ij>) was used to predetermine ROI selection automatically. The list of commands in the sequential form included set tool (“polygon”), with which a rectangle of each area was drawn 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 and the images were processed with ImageJ according to a method published elsewhere.¹⁶

The radiomorphometric indices used to evaluate subjects based on CBCT exams (Figure 4) were the posterior (P), molar (M), anterior (A), and symphysis (S), which were (Figure 4) were the posterior (P), molar (M), anterior (A), and symphysis (S), which were measured in cross-sectional images of the mandible using slice thicknesses of 1 mm with interslice intervals of 1 mm based on a previous study by our group.²¹ Also, the 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 (S.G.B.) performed the measurements as previously described.²¹

Statistical analysis

Receiver operator characteristic (ROC) analyses were conducted using the MedCalc software (BVBA; Ostend, Flanders, Belgium). The area under the curve (AUC) and the sensitivity and specificity with their confidence intervals were determined for each index. 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

The mean age of the 40 participants was 61.6 ± 10.5 years (range: 36 to 86 years). The mean time of use of aromatase inhibitors was 27.0 ± 18.8 months (range: 1 to 72 months), while the mean postmenopausal time was 14.1 ± 9.5 years (range: 1 to 36 years). Regarding tobacco and alcohol habits, 29 (72.5%) individuals never smoked, 1 (2.5%) was a smoker, and 10

(25.0%) gave up smoking, while 21 (52.5%) individuals never drank alcohol, 18 (45.0%) still had the habit of drinking alcohol, and 1 (2.5%) stopped alcohol consumption.

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 radiomorphometric indices in DPR, the AUC values ranged from 52.6% to 75.8%. The MCW had the highest AUC. Sensitivity ranged from 38.1% to 100.0% and specificity from 36.8% to 84.2%. In the fractal dimension, 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 from 1.12 to 3.25 (**Table 1; Figure 5**).

Regarding the radiomorphometric indices in the CBCT, the AUC values ranged from 51.8% to 62.0%. The index with the highest AUC was the M index. Sensitivity ranged from 9.5% to 85.7%, while specificity ranged from 36.8% to 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 from 0.24 to 3.80 (**Table 2; Figure 6**).

Discussion

This study demonstrated that the radiomorphometric indices and fractal dimension proposals of DPR and CBCT might be additional tools for the detection of low BMD in individuals using aromatase inhibitors. Traditionally, monitoring of BMD in breast cancer patients who have started aromatase inhibitors has been done with DXA because there is evidence that baseline DXA screening is associated with a reduced risk of fractures.²⁵ Meanwhile, DPR and CBCT are often ordered in the daily dental practice and the indices applied to these imaging exams have shown to be cost-effective and reliable tools to identify

low BMD in postmenopausal women.^{13,20,21,26-29} In particular, those using aromatase inhibitors 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 revealed that data such as MCI based on panoramic radiography can be recommended to screen early loss of BMD in women over 30 years, MCI did not appear to be a viable tool for detecting osteopenia/osteoporosis.²⁸ Moreover, former studies have investigated the capability of CBCT images to identify individuals with BMD.^{21,30} Barra et al.²¹ evaluated the radiomorphometric indices of the CBCT to assess BMD in postmenopausal women and found that the new M and P indices proved helpful in identifying low BMD. These studies, however, reported that linear measurements of the inferior mandibular cortex were lower in individuals with osteoporosis, indicating that radiomorphometric indices through CBCT should be a promising tool to identify individuals with low BMD.^{21,30} Leite *et al.*³¹ tested the correlations of seven panoramic radiomorphometric indices with the mineral densities of the lumbar spine and hip bone to investigate the accuracy of these recordings in an attempt to predict osteoporosis. The most accurate indices for predicting low BMD in women were the mental index and qualitative measures of the MCI and the visual estimate of cortical width.³¹ 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.³²

Considering the records evaluated in the DPR of the current study, MCW demonstrated the ability to indicate individuals with low BMD. However, MCW higher than 4 mm has been reported in healthy individuals, while women with low BMD had mean values of less than 3 mm.^{8,17,33} Diagnostic accuracy studies investigating radiomorphometric indices show that MCW is one of the indices that most predict women with low BMD.^{31,32} It has been reported that women with MCW <3.15 should be referred for osteoporosis assessment.³¹ In addition, the

lowest cutoff value of 3 mm permitted an easier identification of the lowest BMD, while the 4.5 mm value permitted the identification of healthy patients.²⁸ Herein, MCW analysis revealed good sensitivity (81.0%), specificity (63.2%), and AUC (75.8%) values, showing that this measure provided better identification of individuals with low BMD. Accordingly, the MCW cutoff point between groups was 3.25 mm.^{8,17,24,28,31} Regarding individuals using aromatase inhibitors, although a recent study was a pioneer in the investigation of radiomorphometric indices 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 lower mean value than that of the group of healthy individuals.²²

Over the last decades, fractal dimension analysis has been widely employed in dental images, mainly for bone evaluations.^{29,34,35} Panoramic and periapical radiographs are the exams most used in investigations with fractal dimension purposes. Furthermore, some studies on this latter analysis were also performed with CBCT data; however, fractal dimension analysis results can be compromised due to CBCT image resolution and data compression.^{18,36,37} In the present study with the evaluation of the fractal dimension in the DPR, we noticed that the mandible angle and the total trabecular ROI showed good sensitivity values (95.2% and 100%, respectively), but low specificity (42.1% and 36.8%, respectively). 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, with the lowest fractal dimension value concerning the other ROI. In contrast, the anterior region to the mental foramen, which had a significant value, did not show the exceptional values needed 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 above²² evaluated healthy patients and those using aromatase inhibitors, our study evaluated patients who underwent solely aromatase inhibitors, separating them into groups according to the DXA results. Overall, individuals have normal BMD, even when using AI, and may exhibit changes in trabecular bone. This finding can also be compared to the mean values detected in our study.²²

Previous studies have shown that individuals with changes in BMD have thinner and less dense trabecular bone and, consequently, lower fractal dimension values.^{34,38} In addition, we performed a diagnostic accuracy test to present the results, which was not done by Göller Bulut *et al.*²² It is known that in some DPR the image of the hyoid bone overlaps the mandibular cortical region. Thus, the area of the cortical region was measured with and without hyoid bone image overlap. To investigate the region without hyoid bone, we analyzed a posterior region of cortical bone beyond the mental foramen region. Image overlay was evaluated from the mental foramen region to the region close to the third molars as described in the literature²⁴ and the two assessments were found to show closely similar specificity and sensitivity. When evaluating the cortical region, however, the results showed that the use of the hyoid bone overlapping area does not seem to interfere with the screening of individuals with low BMD.

In diagnostic accuracy studies investigating radiomorphometric indices, MCI was recommended for screening for low BMD^{6,28} and was shown to have 80% sensitivity and about 60% specificity to identify women with osteopenia.²⁸ Nevertheless, specificity was higher than sensitivity in patients with osteoporosis and therefore the recommendation of MCI as a screening method for this condition should be made with caution. In our study, MCI was found to have an AUC of 55.3% (38.7%–71.0%), similar to other studies, in which a higher sensitivity of 100.0% (83.9%–100.0%) and a lower specificity of 10.5% (1.3%–33.1%) had been obtained.²⁸ In clinical practice, MCI is not indicated for screening patients with low BMD. Possible factors that may have contributed to this outcome include the subjective characteristic

of the MCI index, anatomical variability, and limited sample size. The latter in the present study, indeed, makes generalization of the results unfeasible. Other factors should also be pointed out, including intra- and inter-examiner comparisons to increase the reliability of the method, experience or training of oral and maxillofacial radiologists, and the presence of individuals with low anatomical variability, who did not exhibit alterations in the mandibular cortex.¹³ Conversely, visual analysis of MCI, especially concerning C2 classification, results in lower reproducibility of the findings and may increase observational disagreements.^{19,40} Some studies^{13,40} have shown sufficient consensus, but one report did not.³⁹ In cases of cortical bone classified as C3 in DPR, we believe that patients should be referred for medical evaluation due to low BMD.

Accumulating scientific evidence suggests that radiomorphometric indices on CBCT is a promising tool to detect individuals with low BMD.³⁰ Herein, CTI (I) showed the best sensitivity and specificity (71.4% and 47.4%, respectively) and had the best AUC (55.5%), with a cutoff point of 0.32. Linear measurements of the inferior mandibular cortex showed lower values in individuals with osteoporosis. Nonetheless, a few studies have analyzed radiomorphometric indices through CBCT.¹⁸⁻²⁰ For instance, Koh and Kim¹⁸ were the first to assess CBCT as a predictor of low BMD. They evaluated a group of normal women and a group of osteoporotic women and found a significant difference in CTI (I) and CTI (S) between them, but no significant difference in CTMI, although they detected the lowest mean value in the osteoporosis group. Mostafa *et al.*¹⁹ also evaluated women with a normal densitometric diagnosis and women with osteoporosis and found significant differences in CTMI and CTI. Likewise, GÜngör *et al.*⁴¹ assessed subjects with osteopenia and demonstrated that measurements in the osteoporosis group were lower than in the osteopenia and normal groups, although there was no difference between the osteopenia and normal groups. Brasileiro *et al.*²⁰ also evaluated normal women with osteopenia and women with osteoporosis and found no

significant difference only in CTI (I) between the normal and osteopenia groups. However, the difference in how the groups were allocated may explain the discrepancy in the 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 indices showed 75.9% sensitivity for both and 68.7% and 62.5% specificity, respectively, and the best AUC values (0.740 and 0.693, respectively) with a cutoff point of 2.64 mm for the M index and 2.84 mm for the P index.²¹ In the present 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 AUC values were 62.0% and 60.4%, with cutoff points of 2.90 mm for the M index and of 2.74 mm for the P index²¹ but with no contradiction for the A index. In the Barra *et al.*²¹ study, the A index did not show 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 a cutoff point of 3.80. This discrepancy may be expected due to the difference in the samples investigated in the two studies, but the eventual application of the A index to BMD assessment is important.

Regardless of the doses incurred during dental imaging exams are generally low, even in the case of CBCT, when compared with multislice CT, radiation dose exposure should be taken into account.⁴² In other words, there are different indications for DPR and CBCT, and affected individuals do not necessarily need both exams concomitantly, but the choice of one of the radiographic exams will certainly depend on the patient's dental treatment needs. Of note, there are limitations of the panoramic image such as overlap, distortion, and magnification of the images. These shortcomings reflect in the identification of anatomical structures, making it difficult to determine the accuracy of measurements of radiomorphometric indices.⁴³ By contrast, CBCT provides images of anatomic structures without overlap, magnification, or distortion and allows 3-dimensional examination of the craniofacial architecture. CBCT also

has the advantage of exposure protocols with a smaller field of view, which can result in a lower radiation dose to patients.⁴³ Nonetheless, the intention here is not to list dental imaging as the first choice for the diagnosis of BMD in this specific population, but rather to corroborate these methods as tools for evaluation of BMD. As in our study, both exams revealed similarities in terms of accuracy, decision-making in clinical practice could be focused on the low-cost exam.

Taken together, our findings indicate a new perspective concerning BMD parameters based on DPR and CBCT as candidates to be used to screen for changes in BMD in postmenopausal women using aromatase inhibitors. Although we recognize that the sample of this study was not large, the authors were careful to investigate a group of individuals with a very specific condition. This group of patients may also use polypharmacy, so other variables associated with the diagnosis of breast cancer may have influenced bone parameters (e.g., bone turnover markers, vitamins, calcium) and should not be ruled out.

Conclusion

Within the limitations of this study, the MCW, fractal dimension of mandible angle and total trabecular ROI in DPR and the CTI (I), M, P, and A indices in CBCT proved to be promising tools in distinguishing individuals with low BMD. Cutoff point values for these indices could be a helpful tool for clinicians to investigate low BMD in postmenopausal women using aromatase inhibitors, but prospective studies with robust samples should be performed to generalize these results.

Acknowledgements: This study was supported by xxx. xxx. x We also thank xxx.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer.* 2002 Nov;95(9):2006-16. <https://doi.org/10.1002/cncr.10908>
3. Patani N, Martin LA. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Jan;382(1):683-94. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.038>
4. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct;2009(4):CD003370. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub3>
5. Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone.* 2016 Jun;87:130-5. <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. Systematic review with hierarchical clustering analysis for the fractal dimension in assessment of skeletal bone mineral density using dental radiographs. *Oral Radiol.* Jan 2015;31:1-13. <https://doi.org/10.1007/s11282-014-0188-y>
7. Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res.* 1994 Feb;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. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas*. 2014 Feb;77(2):142-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.011>
9. Camargo AJ, Cortes ARG, Aoki EM, Baladi MG, Arita ES, Watanabe PCA. Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. *Braz J Oral Sci*. 2017 Apr-Jun;15:131-136. <https://doi.org/10.20396/bjos.v15i2.8648764>
10. Johanen A, Jonasson G, Lund H, Bernhardsson S, Hagman J, Hange D, et al. Trabecular bone patterns as a fracture risk predictor: a systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2021 Oct;79(7):482-91. <https://doi.org/10.1080/00016357.2021.1886322>
11. Gaêta-Araujo H, Alzoubi T, Vasconcelos KF, Orhan K, Pauwels R, Casselman JW, et al. Cone beam computed tomography in dentomaxillofacial radiology: a two-decade overview. *Dentomaxillofac Radiol*. 2020 Dec;49(8):20200145. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20200145>.
12. Nemtoi A, Czink C, Haba D, Gahleitner A. Cone beam CT: a current overview of devices. *Dentomaxillofac Radiol*. 2013;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. Digital panoramic radiography and cone-beam CT as ancillary tools to detect low bone mineral density in post-menopausal women. *Dentomaxillofac Radiol*. 2019 Feb;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. A new cone-beam computed tomography- driven index for osteoporosis prediction. *Clin Oral Investig*. 2020 Sep;24(9):3193-3202. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03193-4>

15. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997 Mar;26(2):95-100. <https://doi.org/10.1038/sj.dmfr.4600215>
16. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Nov;88(5):628-35. [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. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006 Jan;35(1):1-9. <https://doi.org/10.1259/dmfr/97652136>
18. Koh KJ, Kim KA. Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. *Imaging Sci Dent.* 2011 Sep;41(3):101-6. <https://doi.org/10.5624/isd.2011.41.3.101>
19. Mostafa RA, Arnout EA, Abo El-Fotouh MM. 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.* 2016;45(7):20160212. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20160212>
20. Brasileiro CB, Chalub LLFH, Abreu MHNG, Barreiros ID, Amaral TMP, Kakehasi AM, et al. Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;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. 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):347-55. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.07.016>

22. 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.* 2018 Nov;91(1091):20180442. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180442>
23. 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>
24. Yasar F, Akgunlu F. Evaluating mandibular cortical index quantitatively. *Eur J Dent.* 2008 Oct;2(4):283-90.
25. Lu H, Lei X, Zhao H, Elting L, Siricilla M, Ursani MA, et al. Bone mineral density at the time of initiating aromatase inhibitor therapy is associated with decreased fractures in women with breast cancer. *J Bone Miner Res.* 2021 May;36(5):861-71. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4250>
26. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Sueti Y, Fujita M, Tsuda M, et al. A computer-aided diagnosis system to screen for osteoporosis using dental panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008 Jul;37(5):274-81. <https://doi.org/10.1259/dmfr/68621207>
27. Pachêco-Pereira C, Almeida FT, Chavda S, Major PW, Leite A, Guerra ENS. Dental imaging of trabecular bone structure for systemic disorder screening: A systematic review. *Oral Dis.* 2019 May;25(4):1009-26. <https://doi.org/10.1111/odi.12950>
28. Kinalski MA, Boscato N, Damian MF. The accuracy of panoramic radiography as a screening of bone mineral density in women: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020 Feb;49(2):20190149. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190149>
29. Franciotti R, Moharrami M, Quaranta A, Bizzoca ME, Piattelli A, Aprile G, et al. Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic review and meta-

analysis. *Osteoporos Int.* 2021 Jun;32(6):1041-52. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05852-3>

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

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

32. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, et al. 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.* 2007 Jan;40(1):223-9. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.07.025>

33. Yasar F, Apaydin B, Yilmaz HH. The effects of image compression on quantitative measurements of digital panoramic radiographs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Nov 1;17(6):e1074-81. <https://doi.org/10.4317/medoral.17912>

34. Magat G, Ozcan Sener S. 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.* 2019 Jan;35(1):35-42. <https://doi.org/10.1007/s11282-018-0316-1>

35. Horner K, Devlin H. The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *J Dent.* 1998 May;26(4):337-43. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(97\)00020-1](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(97)00020-1)

36. 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.* 1996 Nov;25(5):263-7. <https://doi.org/10.1259/dmfr.25.5.9161180>
37. Jowitt N, MacFarlane T, Devlin H, Klemetti E, Horner K. The reproducibility of the mandibular cortical index. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999 May;28(3):141-4. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600427>
38. 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.* 2003 Aug;14(8):659-64. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1419-y>
39. Halling A, Persson GR, 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.* 2005 Aug;16(8):999-1003. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1796-x>
40. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017 Mar;123(3):382-91. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.005>
41. Güngör E, Yildirim D, Çevik R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Oral Sci.* 2016;58(2):185-94. <https://doi.org/10.2334/josnusd.15-0609>

42. Metsälä E, Henner A, Ekholm M. Quality assurance in digital dental imaging: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2014 Jul;72(5):362-71.
<https://doi.org/10.3109/00016357.2013.840736>

43. Suomalainen A, Pakbaznejad Esmaeili E, Robinson S. Dentomaxillofacial imaging with panoramic views and cone beam CT. *Insights Imaging.* 2015 Feb;6(1):1-16.
<https://doi.org/10.1007/s13244-014-0379-4>

Figure legends

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 have been affected, is classified as C3.

Figure 2. Vertical line measuring the mandibular cortical width (MCW) in the region of the mental foramen.

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 was drawn in the mandibular cortical bone without an overlapping image of the hyoid bone **(D)**.

Figure 4. Radiometric indices in cone-beam computed tomography. **a.** Posterior index (P): 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): thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible 10 mm posterior to the cross-sectional image through the mental foramen. **c.** Computed tomography mandibular index (CTMI): inferior cortical width of the mandible. **c (I).** Computed tomography index (inferior) [CTI (I)]: 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).** Computed tomography index (superior) [CTI (S)]: 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): thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible 10 mm anterior to the cross-sectional image through the mental foramen.

e. Symphysis index (S): thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible equidistant from the centers of the right and left mental foramen.

Figure 5. Graphs representing the receiver operator characteristic (ROC) of the mandibular cortical index (A), mandibular cortical width (B), fractal dimension of the mandible angle (C), anterior to the mental foramen (D), total trabecular bone (E), cortical bone with hyoid bone (F), and cortical bone without hyoid bone (G).

Figure 6. Graphs 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).

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

Radiomorphometric indices 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 in cone-beam computed tomography (CBCT)

Radiomorphometric indices in CBCT	AUC (95% CI) %	Sensitivity (95% CI) %	Specificity (95% CI) %	Youden index	Cutoff point
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.

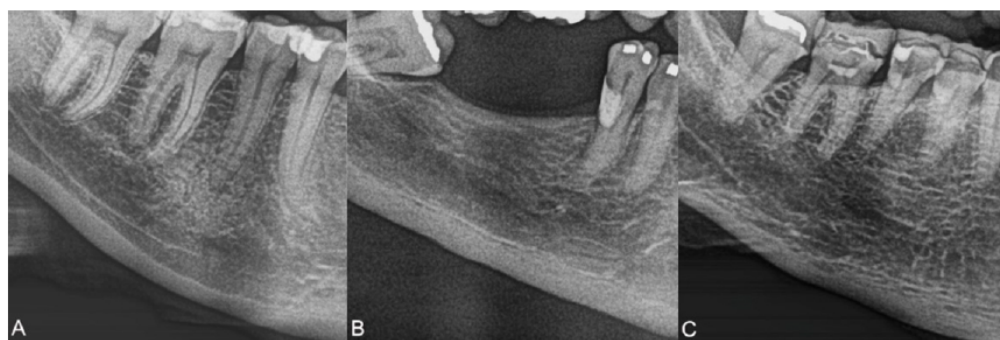


Figure 1. The mandibular cortical index (MCI) is visualized from the region of the mental foramen to the third molar region. (A) Mandibular cortical bone without erosion, when the cortical endosteal margin was normal on both sides, is classified as C1. (B) Mandibular cortical bone with erosions in the 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 have been affected, is classified as C3.

381x125mm (300 x 300 DPI)

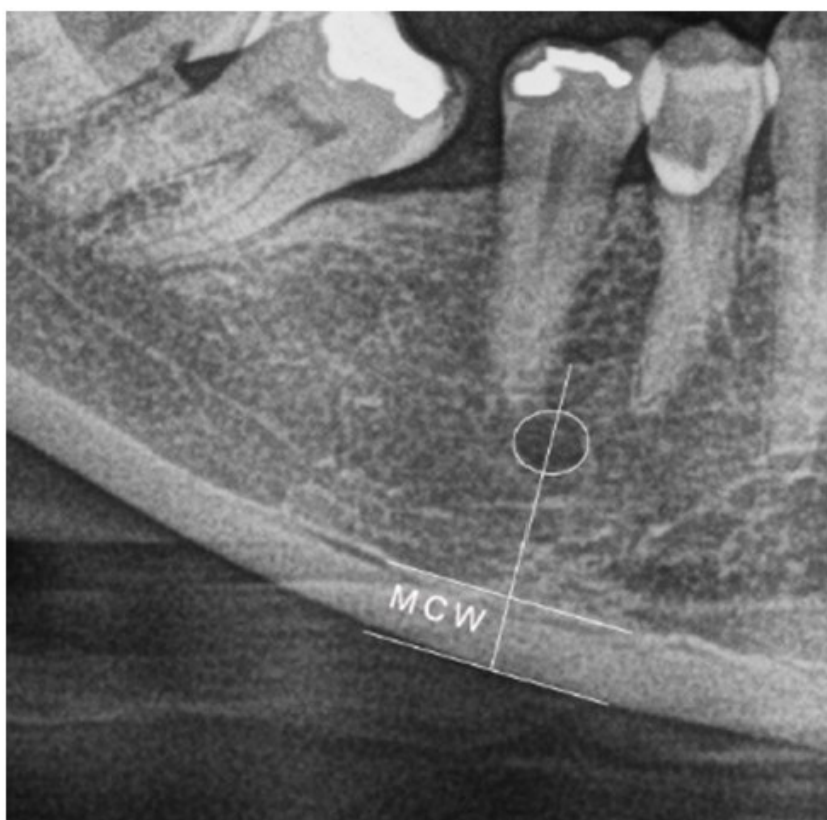


Figure 2. Vertical line measuring the mandibular cortical width (MCW) in the region of the mental foramen.

254x248mm (300 x 300 DPI)

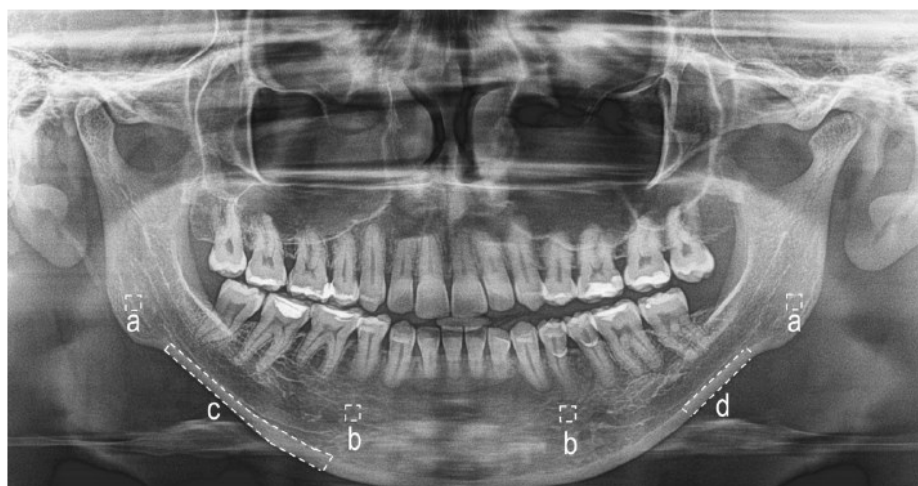


Figure 3. Regions of interest (ROI) used in the fractal dimension. ROI of 50×50 pixels were selected on the trabecular bone of the mandibular angle (A), anterior regions of the premolars (B), and an anatomical ROI was drawn on the mandibular cortical bone with an overlapping image of the hyoid bone (C) and an anatomical ROI was drawn in the mandibular cortical bone without an overlapping image of the hyoid bone (D).

254x133mm (300 x 300 DPI)

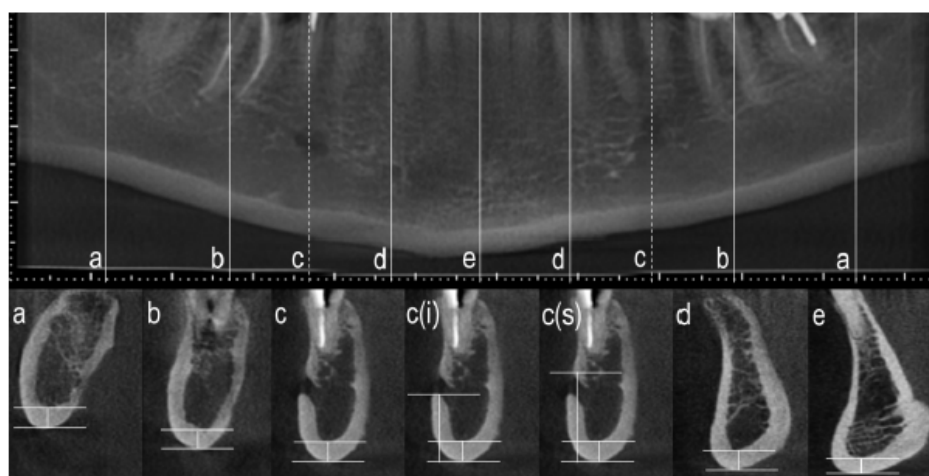


Figure 4. Radiometric indices in cone-beam computed tomography. a. Posterior index (P): thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible 25 mm posterior to the cross-sectional image through the mental foramen. b. Molar index (M): thickness in millimeters of the inferior cortex of the mandible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

167x84mm (300 x 300 DPI)

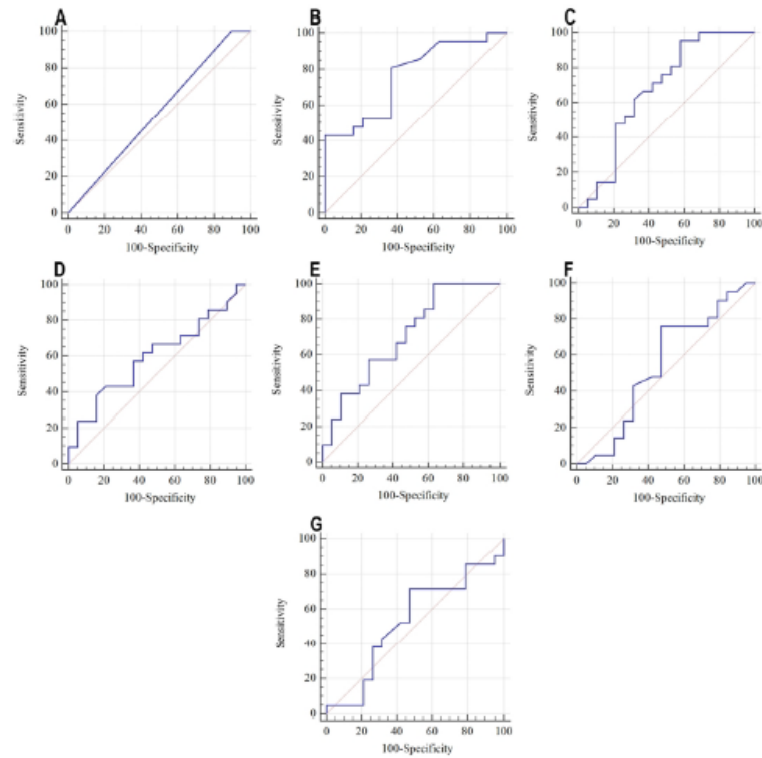


Figure 5. Graphs representing the receiver operator characteristic (ROC) of the mandibular cortical index (A), mandibular cortical width (B), fractal dimension of the mandible angle (C), anterior to the mental foramen (D), total trabecular bone (E), cortical bone with hyoid bone (F), and cortical bone without hyoid bone (G).

304x304mm (300 x 300 DPI)

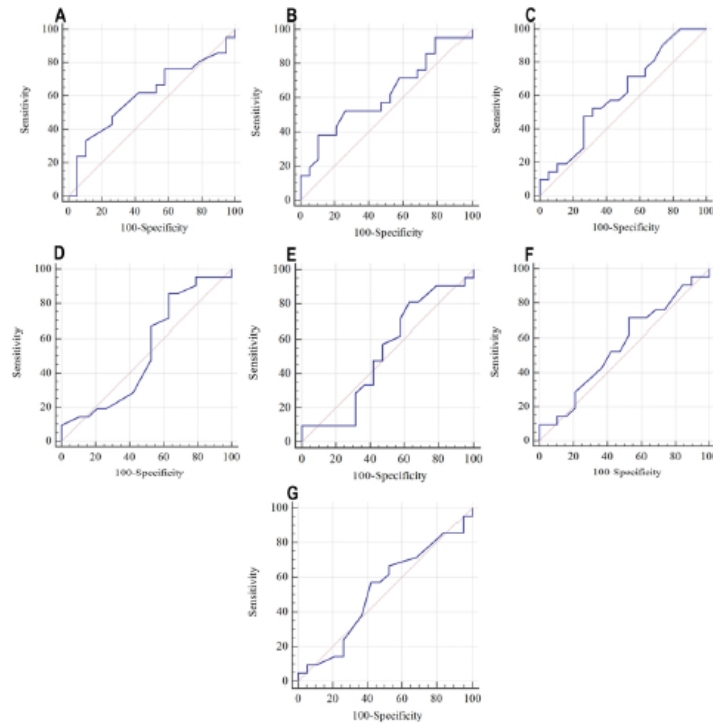


Figure 6. Graphs representing the receiver operator characteristic (ROC) of the posterior (A), molar (B), anterior (C), symphysis (D), computed tomography mandibular index (E), inferior computed tomography index (F), and superior computed tomography index (G).

304x304mm (300 x 300 DPI)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo mostrou grande importância clínica e científica para médicos e dentistas, possibilitando melhor delineamento da assistência durante o tratamento das mulheres com câncer de mama. Apesar do estudo apresentar limitação de uma pequena amostra de indivíduos de um serviço particular, o seu ponto forte foi permitir avaliação de múltiplos fatores relacionados à perda de massa óssea de forma conjunta, diferentemente da grande maioria dos estudos, que avaliaram os fatores de risco de forma individualizada.

O estudo mostrou que o uso dos IA causou grande dano ao osso. Além disso houve uma grande utilização de antirreabsortivos e complicações como MRONJ foi evento raro em nossa amostra. Idade, tabagismo e baixo peso influenciou para perda óssea. As mulheres em tratamento antineoplásico tiveram mais acesso ao serviço odontológico prévio, o que pode ter refletido no relato de uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde bucal. A contribuição dos dados nutricionais e antropométricos requerem maiores estudos. Apesar da doença periodontal ter sido associada às citocinas inflamatórias salivares IL-1 β , IL-6 e IL-33, não foi observada correlação com o uso de IA ou perda de massa óssea. É necessário a realização de estudos longitudinais para identificar os fatores determinantes para perda óssea nos indivíduos em uso de IA.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J. E. Advances in bone imaging for osteoporosis. **Nat. Rev. Endocrinol.** v.9, n. 1, p. 28-42, Jan. 2013.

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int. Dent. J.**, v. 25, n. 4, p. 229-235, Dec. 1975.

ALONSO, M. B. C. C. *et al.* Validation of cone-beam computed tomography as a predictor of osteoporosis using the Klemetti classification. **Braz. Oral Res.** v. 30, n. 1, p. S1806-83242016000100263, May 2016.

AMADEI, S.U. *et al.* A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 42, n. 1, p. 5-12, fev. 2006.

ANDRADE, S. R. S.; SILVA, M. R. S.; AMARAL, W. N. Propedêutica diagnóstica da osteoporose. **Femina.** v. 43, n. 3, p. 135-138, mai.-jun. 2015.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. **Serviços Odontológicos: Prevenção e Controle de Riscos.** 156 p. Brasília, DF, 2006.

BACCARO, L. F. *et al.* The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. **Clin. Interv. Aging.** v. 10, p. 583-591, Mar 2015.

BALISTRERI, C. R.; CARUSO, C.; CANDORE, G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. **Mediators Inflamm.** v. 2010, p. 802078, July 2010.

BANCO CENTRAL DO BRASIL. **Cotação dólar.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/fechamentodolar>. Acesso em: 07 de ago. de 2022.

BANDEIRA, F.; CARVALHO, E. F. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 10, n. 1, p. 86-98, mar. 2007.

BARCELLOS, K. S. A.; ANDRADE, L. E. C. Histopatologia e imunopatologia de glândulas salivares menores de pacientes com síndrome de Sjögren (SSj). **Rev. Bras. Reumatol.** v. 45, n. 4, p. 215-223, ago. 2005.

BARRA, S. G. *et al.* 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.** v. 31, n. 3, p. 347-355, Mar. 2021.

BAUM, M. *et al.* 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, n. 9324, p. 2131-2139, June 2002.

BELIBASAKIS, G. N.; BOSTANCI, N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. **J. Clin. Periodontol.** v. 39, n. 3, p. 239-248, Mar. 2012.

BERGDAHL, M.; BERGDAHL, J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. **J. Dent. Res.** v. 79, n. 9, p. 1652-1658, Sept. 2000.

BRANDÃO, C. M. A. *et al.* Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 53, n. 1, p. 107-112, fev. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção. **Ministério apoia ação contra a osteoporose.** Brasília, DF, 2012. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/2780-ministerio-apoia-acao-br-contr-a-osteoporose>. Acesso em: 30 de jun. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose – Portaria SAS/MS nº 451,** de 9 de jun. de 2014. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/10/Republica----o-Portaria-n--451-de-09-de-junho-de-2014-atual.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2020.

BRASILEIRO, C. B. *et al.* Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. **Arch. Osteoporos.** v. 12, n. 1, p. 26, Dec. 2017.

BUETTNER R.; SCHOLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity (Silver Spring)**. v. 15, n. 4, p. 798-808, Apr. 2007.

BURKIEWICZ, J. S.; SCARPACE, S. L.; BRUCE, S. P. Denosumab in Osteoporosis and Oncology. **Ann. Pharmacother.** v. 43, n. 9, p. 1445-1455, Sept. 2009.

CAMERON-SMITH, D. *et al.* A short-term, high-fat diet up-regulates lipid metabolism and gene expression in human skeletal muscle. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 77, n. 2, p. 313-318, Feb. 2003.

CAO, J. J. Effects of obesity on bone metabolism. **J. Orthop. Surg. Res.** v. 6, p. 30, June 2011.

CARVALHO, C. M.; FONSECA, C. C.; PEDROSA, J. I. Educação para a saúde em osteoporose com idosos de um programa universitário: repercussões. **Cad. Saúde Pública**. v. 20, n. 3, p. 719-726, jun. 2004.

CASHMAN, K. D. Altered bone metabolism in inflammatory disease: role for nutrition. **Proc. Nutr. Soc.** v. 67, n. 2, p. 196-205, May. 2008.

CASSOL, L. B.; GARICOCHEA, B. Uso de inibidores da aromatase no tratamento do câncer de mama e osteoporose. **Sci. Med.** v. 15, n. 4, p. 279-286, out. 2006.

CHENG, A. *et al.* Alveolar bone and the bisphosphonates. **Aust. Dent. J.** v. 54, n. Suppl 1, p. S51-61, Sept. 2009.

CONFAVREUX, C. B. *et al.*, Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. **Bone**. v. 41, n. 3, p. 346-352, Sept. 2007.

CUMMINGS, S. R. *et al.* Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. **N. Engl. J. Med.** v. 361, n. 8, p. 756-765, Aug. 2009.

DALTABAN, O. *et al.* Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase levels in postmenopausal women: effects of phase I periodontal treatment. **J. Periodontol.** v. 77, n. 1, p. 67-62, Jan. 2006.

DAVIDOVICH, E. *et al.* A comparison of the sialochemistry, oral pH, and oral health status of down syndrome children to healthy children. **Int. J. Paediatr. Dent.** v.20, n. 4, p. 235-241, July 2010.

DAWES, C. Circadian rhythms in the flow rate and composition of unstimulated and stimulated human submandibular saliva. **J. Physiol.** v. 244, n. 2, p. 535-548, Jan. 1975.

DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; LEWIECKI, E. M. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. **Clin. Ther.** v.37, n.8, p. 1837-1850, Aug. 2015.

EASTELL R. *et al.* 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, n. 8, p. 1215-1223, Aug. 2006.

EGAN, M. *et al.* Factors associated with a second hip fracture: a systematic review. **Clin. Rehabil.** v.22, n. 3, p. 272-282, Mar. 2008.

EKE, P. I. *et al.* Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. **J. Periodontol.** v. 83, n. 12, p. 1449-1454, Dec. 2012.

EPSTEIN, J. *et al.* Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow up study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** v. 83, n. 6, p. 657-662. June 1997.

FALCÃO, D. P. *et al.* Sialometria: aspectos de interesse clínico. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 53, n. 6, p. 525-531, dez. 2013.

FEHÉRVÁRI, M. *et al.* Bone mineral density is associated with site-specific atherosclerosis in patients with severe peripheral artery disease. **Calcif. Tissue Int.** v. 93, n. 1, p. 55-61, July 2013.

FERREIRA, A. V. *et al.* High-carbohydrate diet selectively induces tumor necrosis factor-alpha production in mice liver. **Inflammation.** v. 34, n. 2, p. 139-145, Apr. 2011.

FRAZÃO, P.; NAVEIRA, M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 9, n. 2, p. 206-214, jun. 2006.

GANNAGÉ-YARED, M. H. *et al.* Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**. v. 64, n. 6, p. 652-658, June 2006.

GHAZI, M.; ROUX, C. Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. **Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.** v. 23, n. 6, p. 805-811, Dec. 2009.

GILLESPIE, M. T. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. **Arthritis Res. Ther.** v. 9, n. 2, p. 103, Mar. 2007.

GKASTARIS, K. *et al.* Obesity, osteoporosis and bone metabolism. **J. Musculoskelet. Neuronal Interact.** v. 20, n. 3, p. 372-381, Sep. 2020.

GOMES-FILHO, I. S. *et al.* The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. **J. Periodontol.** v. 78, n. 9, p. 1731-1740, Sept. 2007.

GOSS, P. E.; STRASSER, K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. **J. Clin. Oncol.** v. 19, n. 3, p. 881-894, Feb. 2001.

GRAVES, D. T.; OATES, T.; GARLET, G. P. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. **J. Oral Microbiol.** v. 3, p. 5304, Jan. 2011.

GRECO, E. A. *et al.* Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. **Int. J. Clin. Pract.** v. 64, n. 6, p. 817-820, May. 2010.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 83, n. 2, p. 461S-465S, Feb. 2006.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu. Rev. Immunol.** v. 29, p. 415-445, Apr. 2011.

GRODSTEIN, F.; COLDITZ, G. A.; STAMPFER, M. J. Tooth loss and hormone use in postmenopausal women. **Compend. Contin. Educ. Dent. Suppl.** n. 22, p. S9-16, 1998.

GUGLIELMI, G. *et al.* Quality assurance of imaging techniques used in the clinical management of osteoporosis. **Radiol. Med.** v. 117, n. 8, p. 1347-1354, Dec. 2012.

GUH, D. P. *et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 9, p. 88, Mar. 2009.

GÜNGÖR, 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, n. 2, p. 185-194, June 2016.

HANSEN, T. *et al.* Actinomycosis of the jaws—histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteonecrosis. **Virchows Arch.** v. 451, n. 6, p. 1009-1017, Dec. 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, n. 3, p. 118-123, May. 2011.

HIROTOMI, T. *et al.* A preliminary study on the relationship between stimulated saliva and periodontal conditions in community dwelling elderly people. **J. Dent.** v. 34, n. 9, p. 692-698, Oct. 2006.

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, n. 4, p. 681-689, Nov. 2006.

HONG, S. J. *et al.* Analysis of the relationship between periodontitis and osteoporosis/fractures: a cross-sectional study. **BMC Oral Health.** v. 21, n. 1, p. 125, Mar. 2021.

HOSPITAL MATER DEI. Belo Horizonte, MG, 2020. Disponível em:
<https://www.materdei.com.br/> Acesso em: 15 de fev. 2020.

HOSSEINI, F. A. *et al.* Relationship of stimulated saliva 17-estradiol and oral dryness feeling in Menopause. **Maturitas.** v. 62, n. 2, p. 197-199, Feb. 2009.

HUA, Y. *et al.* Can waist circumference be a predictor of bone mineral density independent of BMI in middle-aged adults? **Endocr. Connect.** v. 10, n. 10, p. 1307-1314, Oct. 2021.

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, RJ, 2015. Disponível em: [http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322 .pdf](http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf). Acesso em: 22 set. 2020.

INAGAKI, K. *et al.* Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. **Calcif. Tissue Int.** v. 77, n. 1, p. 9-14, July 2005.

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, n. 4, p. 417-423, Apr. 2005.

IZZOTTI, A. *et al.* Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw : the role of gene-environment interaction. **J. Prev. Med. Hyg.** v. 54, n. 3, p. 138-145, Sept. 2013.

JABBAR, S. *et al.* Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. **J. Periodontal. Res.** v. 46, n. 1, p. 97-104, Feb. 2011.

JONASSON, G. *et al.* A prospective study of mandibular trabecular bone to predict fracture incidence in women: a low-cost screening tool in the dental clinic. **Bone.** v. 49, n. 4, p. 873-879, Oct. 2011.

JONASSON, G.; RYTHÉN, M. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair? **Clin. Cosmet. Investig. Dent.** v. 8, p. 95-103, July 2016.

JOSHIPURA, K.; WILLETT, W.; DOUGLASS, C. The impact of edentulousness on food and nutrient intake. **J. Am. Dent. Assoc.** v. 127, n. 4, p. 459-467, Apr. 1996.

KALYAN, S. *et al.* Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **J. Transl. Med.** v. 13, p. 212, July 2015.

KANIS J. A. *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporos. Int.** v. 24, n. 1, p. 23-57, Jan. 2013.

KANIS, J. A. *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporos. Int.** v. 30, n. 1, p. 3-44, Jan. 2019. Erratum in: **Osteoporos. Int.** v. 31, n. 1, p. 209, Jan. 2020. Erratum in: **Osteoporos. Int.** v. 31, n. 4, p. 801, Apr. 2020.

KAUFMAN, E.; LAMSTER, I. B. The diagnostic applications of saliva -- a review. **Crit Rev. Oral Biol. Med.** v. 13, n. 2, p. 197-212, 2002.

KEARNS, A. E.; KHOSLA, S.; KOSTENUIK PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. **Endocr. Rev.** v. 29, n. 2, p. 155-92, Apr. 2008.

KHAN, A. A. *et al.* Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw : A Systematic Review and International Consensus. **J. Bone. Miner. Res.** v. 30, n. 1, p. 3-23, Jan. 2015.

KHOSLA, S. *et al.* Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. **Osteoporos. Int.** v. 13, n. 5, p. 394-399, May. 2002.

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

KLEMETTI, E.; KOLMAKOV, S.; KROGER, H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. **Scand. J. Dent. Res.** v. 102, n. 1, p. 68-72, Feb. 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. **Imaging Sci. Dent.** v. 41, n. 3, p. 101-106, Sept. 2011.

KUDLACEK, S. *et al.* Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. **Bone,** v. 32, n. 6, p. 681-686, June 2003.

LACATIVA, P. G. S.; FARIAS, M. L. F. Osteoporosis and inflammation. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 54, n. 2, p. 123-132, Mar. 2010.

LAMONTE, M. J. *et al.* History of Periodontitis Diagnosis and Edentulism as Predictors of Cardiovascular Disease, Stroke, and Mortality in Postmenopausal Women. **J. Am. Heart Assoc.** v. 6, n. 4, p.e004518, Mar. 2017.

LANE, N. *et al.* Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. **J. Periodontol.** v. 76, n. 7, p. 1113-1122, July 2005.

LASH, R. W. *et al.* Diagnosis and management of osteoporosis. **Prim. Care.** v. 36, n. 1, p. 181-198, Mar. 2009.

LEBOFF M. S. *et al.* The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. **Osteoporos. Int.** Epub ahead of print. Apr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>. Acesso em: 27 de mai. de 2022.

LEDGERTON, D. *et al.* Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. **Dentomaxillofac. Radiol.** v. 26, n. 2, p. 95-100. Mar 1997.

LEE, Y. S. *et al.* Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. **Diabetes.** v. 60, n. 10, p. 2474-2483, Oct. 2011.

LESTER, J. *et al.* The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. **Cancer Treat. Rev.** v. 31, n. 2, p. 115-142, Apr. 2005.

LEWIECKI, E. M. *et al.* International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. **Bone.** v. 43, n. 6, p. 1115-1121, Dec. 2008.

LIMA, V. *et al.* Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da periodontite – Papel de moduladores farmacológicos. **Periodontia.** v. 18, n. 3, p. 7-19, 2008.

LIPTON, 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, n. 16, p. 3082-3092, Nov. 2012.

LOPES, F. F. *et al.* Associação entre osteoporose e doença periodontal. **R. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 30, n. 8, p. 379-383, ago. 2008.

LUMENG, C. N. *et al.* Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. **Diabetes.** v. 56, n. 1, p. 16-23, Jan. 2007.

MAFETANO, L. R. *et al.* Influência dos níveis de densitometria mineral óssea na perda óssea alveolar e parâmetros clínicos periodontais em mulheres na pós-menopausa. **R. AMRIGS**. v. 51, n. 4, p. 280-284, out.-dez. 2007.

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, n. 3, p. 183-187, jun. 2008.

MALCOLM, J. *et al.* IL-33 Exacerbates Periodontal Disease through Induction of RANKL. **J. Dent. Res.** v. 94, n. 7, p. 968-975, July 2015.

MARANDI, S. *et al.* Panoramic-Based Mandibular Indices and Bone Mineral Density of Femoral Neck and Lumbar Vertebrae in Women. **J. Dent. (Tehran)**. v. 7, n. 2, p. 98-106, June 2010.

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

MARTINI, L. A. *et al.* Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. **Rev. Saúde Pública**. v. 43, supl. 2, p. 107-116, nov. 2009.

MARX, R. E. Bisphosphonate-induce osteonecrosis of the jaws: a challenge, a responsibility and an opportunity. **Int. J. Periodontics Restorative Dent.** v. 28, n. 1, p. 5-6, Feb. 2008.

MARX, R. E.; CILLO, J. E.; ULLOA, J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v. 65, n. 12, p. 2397-2410, Dec. 2007.

MARX, R. E. *et al.* Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v. 63, n. 11, p. 1567-1575, Nov. 2005.

MCGRATH, C.; BEDI, R. Population based norming of the UK oral health related quality of life measure (OHQoL-UK). **Br. Dent. J.** v. 193, n. 9, p. 521-524, Nov. 2002.

MCGRATH, C.; BEDI, R. Measuring the impact of oral health on quality of life in Britain using OHQoL-UK. **J. Public Health Dent.** v. 63, n. 2, p. 73-77, June 2003.

MICKENAUSTCH, S. *et al.* **Minimum intervention (MI): A new approach in dentistry. A evidence-based compendium.** South Africa: Midentistry corp, 2005.

MIGLIACCIO, S. *et al.* Is obesity in women protective against osteoporosis? **Diabetes Metab. Syndr. Obes.** v. 4, p. 273-282, July 2011.

MOLANDER, B.; GRÖNDAHL, H. G.; EKESTUBBE, A. Quality of film-based and digital panoramic radiography. **Dentomaxillofac. Radiol.** v. 33, n. 1, p. 32–36, Jan. 2004.

MORAES, L. F. *et al.* Expenditures on the treatment of osteoporosis in the elderly in Brazil (2008–2010): analysis of associated factors. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 17, n. 3, p. 719–734, July-Sept. 2014.

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, n. 7, p. 20160212, Sept. 2016.

MOTA, L. M. H. D. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 51, n. 3, p. 207-219, jun. 2011.

MOURA S. A. B. *et al.* Valor Diagnóstico da Saliva em Doenças Orais e Sistêmicas. **Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.** v. 7, n. 2, p. 187-194, mai.-ago. 2007.

MUNDY, G. R. Osteoporosis and inflammation. **Nutr. Rev.** v. 65, n. 12 Pt 2, p. S147-151, Dec. 2007.

NAKAMOTO, T. *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, n. 8, p. 659-664, Aug. 2003.

NAMS. Management of osteoporosis in postmenopausal women: The 2021 Position Statement of The North American Menopause Society. **Menopause.** v. 28, n. 9, p. 973-997, Sept. 2021.

NG, S. F. *et al.* Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. **Nature**. v. 467, n. 7318, p. 963-966, Oct. 2010.

NOVINCE, C. M.; WARD, B.; MCCAULEY, L.K. Osteonecrosis of the Jaw : An Update and Review of Recommendations. **Cells Tissues Organs**, v. 189, n. 1-4, p. 275-283, Sept. 2009.

OH, K. W. *et al.* Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF-B ligand system are associated with bone metabolism in middle-aged males. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**. v. 62, n. 1, p. 92-98, Jan. 2005.

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

PALMER, C. A. Important relationships between diet, nutrition, and oral health. **Nutr. Clin. Care**, v. 4, n. 1, p. 4-14, Mar.-Apr. 2001.

PAPAS, A. *et al.* Dietary and nutritional factors in relation to dental caries in elderly subjects. **Gerodontics**. v. 3, n. 1, p. 30-37, Feb. 1987.

PAPAPANOU, P. N.; WENNSTROM, J.L.; GRONDAHL, K. A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. **J. Clin. Periodontol.** v. 16, n. 7, p. 403-411, Aug. 1989.

PASSOS, J. S. *et al.* A influência da osteoporose pós-menopausal na condição periodontal – uma revisão da literatura. **R. Ci. méd. biol.** v. 9, n. 2, p. 157-162, mai. 2010.

PENONI, D. C. *et al.* Possíveis ligações entre a osteoporose e a doença periodontal. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 57, n. 3, p. 270-273, mai.-jun. 2017.

PEREIRA, S. R. M. **Repercussões sócio-sanitárias da epidemia das fraturas de fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso.** 2003. 164 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

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, n. 2, p. 164-170, mar. 2010.

PINHEIRO, M. M. *et al.* Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporos. Int.** v. 20, n. 3, p. 399-408, Mar. 2009.

PINTO-NETO, A. M. *et al.* Consenso brasileiro de Osteoporose 2002. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 42, n. 6, p. 343-54, nov.-dez. 2002.

PORTER, S. R.; SCULLY, C.; HEGARTY, A. M. An update of the etiology and management of xerostomia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** v. 97, n. 1, p. 28-46, Jan. 2004.

PRENTICE, A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. **Public Health Nutr.** v. 7, n. 1A, p. 227-243, Feb. 2004.

RADOMINSKI, S. C. *et al.* Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 44, n. 6, p. 426-434, dez. 2004.

RAMCHAND, S. K. *et al.* The effects of adjuvant endocrine therapy on bone health in women with breast cancer. **J. Endocrinol.** v. 241, n. 3, p. R111-R124, June 2019.

RODRIGUES, W. F. *et al.* Association between pro-inflammatory cytokine interleukin-33 and periodontal disease in the elderly: A retrospective study. **J. Indian Soc. Periodontol.** v. 21, n. 1, p. 4-9, Jan-Feb. 2017.

RUGGIERO, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v. 80, n. 5, p. 920-943, May 2022.

SAAD, F. *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, n. 5, p. 1341-1347, May. 2012.

SAMPEY, B. P. *et al.* Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity (Silver Spring).** v. 19, n. 6, p. 1109-1117, June 2011.

SANDHU, S. V. *et al.* Salivary Diagnostics: An Insight. **Indian J. Dent. Sci.** v. 3, n. 5, p. 19-23, Dec. 2011.

SEDGHIZADEH, P. P. *et al.* Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v. 66, n. 3, p. 767-775, Apr. 2008.

SHEPARD, T. Y. *et al.* Occasional physical inactivity combined with a high-fat diet may be important in the development and maintenance of obesity in human subjects. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 73, n. 4, p. 703-708, Apr. 2001.

SIGTAP. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimento, Medicamento e OPM do SUS.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0204060028/08/2022> . Acesso em: 07 de ago. de 2022.

SINGH, R. *et al.* Correlation of serum oestrogen with salivary calcium in postmenopausal women with and without oral dryness feeling. **Gerodontology.** v. 29, n. 2, p. 125-129, June 2012.

STRAZDINS, L. *et al.* Impact of saliva Collection Methods on sIgA and Cortisol Assays and Acceptability to Participants. **J. Immunol. Methods.** v. 307, n. 1-2, p. 167-171, Dec. 2005.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA. Cancer J. Clin.** v. 71, n. 3, p. 209-249, May 2021.

SZULC, P. *et al.* Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 86, n. 7, p. 3162-3165, July 2001.

TAGUCHI, A. *et al.* Relationship between self-reported periodontal status and skeletal bone mineral density in Japanese postmenopausal women. **Menopause.** v. 12, n. 2, p. 144-148, Mar. 2005.

TAGUCHI, A. *et al.* Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. **Osteoporos Int.** v. 17, n. 3, p. 387-394, Jan. 2006.

TAGUCHI, A. *et al.* Observer performance in diagnosing osteoporosis by dental panoramic radiographs: results from the osteoporosis screening project in dentistry (OSPD). **Bone**. v. 43, n. 1, p. 209-213, July 2008.

TAKAISHI, Y. *et al.* Suppression of alveolar bone resorption by etidronate treatment for periodontal disease: 4 to 5-year follow-up of four patients. **J. Int. Med. Res.** v. 31, p. 575–584, Nov-Dec. 2003.

TALAAT, R. M. *et al.* Effect of bisphosphonates treatment on cytokine imbalance between TH17 and Treg in osteoporosis. **Inflammopharmacology**, v. 23, n. 2-3, p. 119-125, June 2015.

TAVARES, K. N. P. *et al.* Predictors Factors of Low Bone Mineral Density in Dental Panoramic Radiographs. **J. Osteopor. Phys. Act.** v. 4, n. 1, p. 170, Mar. 2016.

TELLA, S. H.; GALLAGHER, J. C. Biological agents in management of osteoporosis. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** v. 70, n. 11, p. 1291-1301, Nov. 2014.

TEZAL, M. *et al.* The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. **J. Periodontol.** v. 71, n. 9, p. 1492-1498, Sept. 2000.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J. Clin. Periodontol.** v. 45: p. S149–S161, June 2018.

TROFIMOV, S. *et al.* Circulating levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin/macrophage-colony stimulating factor in a presumably healthy human population. **Europ. J. Endocrinol.** v. 150, n. 3, p. 305-311, Mar. 2004.

TSENG, H. *et al.* Bisphosphonate-induced differential modulation of immune cell function in gingiva and bone marrow in vivo : Role in osteoclast- mediated NK cell activation. **Oncotarget**, v. 6, n. 24, p. 20002-20025, Aug. 2015.

UENISHI, K. *et al.* Milk basic protein increases bone mineral density and improves bone metabolism in healthy young women. **Osteoporos. Int.** v. 18, n. 3, p. 385-390, Mar. 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, Apr. 2014.

VISWANATHAN, A.; SYLVESTER, F. A. Chronic pediatric inflammatory diseases: effects on bone. **Rev. Endocr. Metab. Disord.** v. 9, n. 2, p. 107-122, June 2008.

VON WOWERN, N.; KLAUSEN, B.; KOLLERUP, G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. **J. Periodontol.** v. 65, n. 12, p. 134-138, Dec. 1994.

WACTAWSKI-WENDE, J. *et al.* The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. **J. Periodontol.**, v. 76, n. 11 Suppl., p. 2116-2124, Nov. 2005.

WATANABE, P. C. A.; WANTANABE, M. G. C.; TIOSSI, R. How dentistry can help fight osteoporosis. In: DIONYSSIOTIS, Y., editor. **Osteoporosis**. London: IntechOpen, 2012. Chap. 40, p. 953-951. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/29573> doi: 10.5772/29007. Acesso em: 21 jan. 2020.

WEI, X. *et al.* Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Dis.** v. 18, n. 6, p. 602-612, Sept. 2012.

WEISBERG, S. P. *et al.* CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. **J. Clin. Invest.** v. 116, n. 1, p. 115-124, Jan. 2006.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J. Clin. Invest.** v. 112, n. 12, p. 1785-1788, Dec. 2003.

WHITE S.C., *et al.* Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. **Osteoporos. Int.** v. 16, n. 3, p. 339-346, Mar. 2005.

WONG, D. T. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. **J Am Dent Assoc.** v. 137, n. 3, p. 313-321, Mar. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Scientific Group on the assessment of osteoporosis at the primary health care level. **Summary meeting report**. Brussels, Belgium: World Health Organization, 2004. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>. Acesso em: 21 de jan. de 2020.

YONEDA, T. *et al.* Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. **J. Bone Miner. Metab.** v. 35, n. 1, p. 6-19, Jan. 2017.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do Projeto de Pesquisa: **“PARÂMETROS CLÍNICOS, PERIODONTAIS E SALIVARES EM PACIENTES EM USO DE INIBIDORES DE AROMATASE”**

INVESTIGADOR DO ESTUDO

Alessandra Figueiredo de Souza

Outros investigadores:

Profª Drª 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 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.

Identificação do participante

Você está sendo convidado a participar do estudo **“PARÂMETROS CLÍNICOS, PERIODONTAIS E SALIVARES EM PACIENTES EM USO DE INIBIDORES DE AROMATASE”**. Este estudo está sendo realizado em colaboração com o Hospital Mater Dei e a Faculdade de Odontologia, sendo coordenado pelo Centro de Densitometria Óssea e Oncologia do Hospital Mater Dei e o Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas, Faculdade de Odontologia.

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 no 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. Será coletado dados demográficos, 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 MRONJ. A MRONJ 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 MRONJ 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, periodontais e salivares em pacientes em uso de inibidores de aromatase encaminhados para investigação de alteração de massa óssea por meio de *DXA*.
- 2) Avaliar o impacto do tratamento para osteoporose nos parâmetros avaliados.

PROCEDIMENTOS

Serão coletados dados demográficos e clínicos no prontuário médico. Será avaliada a condição bucal através de exame clínico, coleta de saliva, bem como e exames laboratoriais como exame de sangue.

RISCOS E DESCONFORTOS PARA OS PARTICIPANTES

A pesquisa oferecerá riscos mínimos aos pacientes, pois, trata-se de estudo de coleta de dados.

Em relação à coleta dos dados há risco de quebra de sigilo que, sendo garantido, o risco é controlado. A coleta de sangue oferece risco mínimo de infecção e hematoma durante a coleta, que se realizado com técnica correta e material estéril e descartável é controlado. O exame odontológico, a coleta de saliva poderia trazer constrangimento ao paciente, porém será realizado na clínica odontológica onde é garantida a privacidade do paciente e não oferece riscos à saúde.

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 à Faculdade de Odontologia ou ao dentista de referência, caso o paciente o 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. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos e após

esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

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.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa **“PARÂMETROS CLÍNICOS, PERIODONTAIS E SALIVARES EM PACIENTES EM USO DE INIBIDORES DE AROMATASE”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

() Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

() Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

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 ou do representante legal	Data	Assinatura
Nome por extenso do responsável que explicou e obteve o Termo de Consentimento	Data	Assinatura
Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)	Data	Assinatura

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores **Alessandra Figueiredo de Souza (31) 999858702; 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. Poderá também entrar em contato com o **COEP-UFMG – Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG** Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel.: 34094592.

APÊNDICE B – Questionário de saúde

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

Histórico fratura de fêmur ___ 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 |
| () Hiperparatireoidismo | () 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.
- () Inibidores de aromatase, tempo de uso _____ em meses. Qual _____
- () Suplemento de cálcio
- () Terapia hormonal, tempo de uso _____ em meses.
- () Outros. Qual _____

APÊNDICE C – Questionário *Oral Health-Related Quality of Life (OHRQoL)*

Quando foi sua última visita ao dentista?

- nos últimos 12 meses
- entre 1 e 3 anos
- há mais de 3 anos
- nunca fui ao dentista

Qual o motivo da sua última visita ao dentista?

- check-up (rotina)
- tratamento
- enviado (referenciado) por outro serviço de odontologia
- dor/emergência

Qual dessas alternativas melhor descrevem você? (Pode escolher mais de uma alternativa)

- somente vou ao dentista quando preciso
- não tenho condições de pagar tratamento dentário
- eu sei que tenho problema dentário mas eu acho que isto pode esperar
- é difícil conseguir atendimento odontológico neste serviço de saúde

Se você tiver dor em um dente de trás você iria tentar:

- obturar ou tratar o canal se for o caso
- extrair

Se você tiver dor em um dente da frente você iria tentar:

- obturar ou tratar o canal se for o caso
- extrair

A dentição completa de um adulto é composta por 32 dentes. Quantos dentes você tem?

- 20 ou mais
- entre 10 e 19
- menos de 10
- nenhum dos meus dentes naturais

Qual destas alternativas melhor descreve você?

- uso prótese total (dentadura)
- uso prótese parcial removível (ponte móvel)
- não uso prótese de nenhum tipo

Se você tem alguns dos seus dentes naturais, responda esta questão (pode escolher mais de uma alternativa)

- teve dor de dente no último ano?
- teve algum dente quebrado/perdido ou alguma restauração quebrada?
- tem dentadura que machuca ou esteja quebrada?
- tem gengiva machucada ou que sangra?
- tem feridas na boca ou locais doloridos que não as gengivas?

Como você classificaria a sua saúde bucal em relação aos seus dentes, gengiva, boca, dentadura? (Escolha apenas uma das alternativas)

- boa
- moderada
- ruim

De acordo com a seguinte afirmativa “Eu sempre sinto ansiedade quando vou ao dentista” você diria:

- eu me sinto exatamente assim
- às vezes me sinto assim
- não me sinto assim

Qual a sua idade?

- 18 a 24 anos
- 25 a 34 anos
- 35 a 44 anos
- 45 a 54 anos
- 55 a 64 anos
- 65 a 74 anos
- 75 anos ou mais

Qual o seu grau de escolaridade?

- primário (primeira a oitava série) completo ou incompleto
- secundário (colegial ou técnico) completo ou incompleto
- universitário completo ou incompleto

Quantas vezes você usa a escova de dentes por dia?

- mais do que duas vezes por dia
- duas vezes por dia
- uma vez por dia
- menos de uma vez por dia

Qual o seu sexo?

- feminino
- masculino

Qual o seu salário mensal?

- 1-4
- 5-9
- 10 ou mais
- desempregado atualmente

As questões abaixo descrevem o efeito que a sua saúde bucal (os seus dentes, gengivas, boca e próteses) tem na sua qualidade de vida: Lembre-se que não existem respostas certas ou erradas

Respostas: MB= muito bom, B= bom, N= nenhum, R= ruim, MR= muito ruim

- () Qual o efeito de sua saúde bucal na sua alimentação ou na satisfação alimentar?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal na sua aparência?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal na sua fala?
- () Qual o efeito que sua saúde bucal tem na sua saúde geral/bem estar?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal no seu sono ou na capacidade de relaxar?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal na sua vida social?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal nas suas relações românticas?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal no seu sorriso ou na sua risada?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal na sua autoconfiança (ausência de situações embaraçosas)?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal na sua maneira de ser (ausência de preocupação)?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal no seu humor ou na sua felicidade?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal no seu tratamento ou nas suas atividades usuais?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal nas suas finanças?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal na sua personalidade?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal no seu conforto (ausência de dor/desconforto)?
- () Qual o efeito de sua saúde bucal no seu hálito?

Você tem problemas com seus dentes ou gengivas afetando nas suas atividades diárias como trabalho e *hobbie* (passatempo)?

- () todo o tempo
- () a maior parte do tempo
- () alguma parte do tempo
- () pouco tempo
- () nada do tempo

Você tem problemas com seus dentes ou gengivas afetando nas suas atividades sociais junto a sua família, amigos ou colegas de trabalho?

- () todo o tempo
- () a maior parte do tempo
- () alguma parte do tempo
- () pouco tempo
- () nada do tempo

Os problemas com seus dentes ou gengivas fazem você ter que evitar conversas com as pessoas devido a sua aparência?

- () todo o tempo
- () a maior parte do tempo
- () alguma parte do tempo
- () pouco tempo
- () nada do tempo

As opções de respostas variam de “muito ruim” (escore 1), “ruim” (escore 2), “nenhum” (escore 3), “bom” (escore 4) e “muito bom” (escore 5), assim, somando cada item, o resultado final pode variar entre 16 (pior qualidade de vida) a 80 (melhor qualidade de vida) (McGrath; Bedi, 2002; 2003).

A versão no idioma português do Brasil encontra-se validada (Dini, McGrath; Bedi, 2003).

APÊNDICE D – Anamnese Socioeconômica e de Saúde

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – ESCOLA DE ENFERMAGEM

DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO – CURSO DE NUTRIÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – 3º andar – Bairro Santa Efigênia

CEP: 30.130-100 – Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

E-mail:nutricao@enf.ufmg.br

NUTRIÇÃO**IDENTIFICAÇÃO**

Nome: _____

Data: ____/____/____ Entrevistador: _____

1. Sexo: () M () F Data Nascimento: ____/____/____ 2. Idade: _____ anos

DADOS SOCIOECONÔMICOS

3. Estado Civil

() 1-Solteiro

() 2-Casado

() 3-Viúvo

() 4-Outro: _____ 4. Nº Filhos: _____

5. Anos Completos de Estudo: _____

6. Nível de Escolaridade

() 1-Analfabeto

() 2-Ensino Fundamental Incompleto

() 3-Ensino Fundamental Completo

() 4-Ensino Médio Incompleto

() 5-Ensino Médio Completo

() 6-Ensino Superior Incompleto

() 7-Ensino Superior Completo

() 8-Pós-Graduação

7. Trabalho () 1-Sim () 2-Não

Ocupação: _____

8. Qual a renda mensal da família (renda do último mês)?

R\$ _____

DADOS DE SAÚDE

9. Diagnóstico clínico: _____

10. Comorbidades: _____

11. Antecedentes familiares: _____

– Prática de Atividade Física

12. Você se considera uma pessoa ativa fisicamente?

() 1-Sim () 2-Não

13. Prática de atividade física: _____

Periodicidade: _____

Duração: _____

– Hábitos de Saúde

14. Você fuma? () 1-Sim () 2-Não

Se sim, quantidade: _____/dia

15. Você consome bebida alcoólica? () 1-Sim () 2-Não

Se sim, tipo: _____

Frequência: _____

Quantidade: _____

16. Atualmente utiliza algum medicamento () 1-Sim () 2-Não

Medicamento	Dosagem	Frequência	Há quanto tempo?

17. Utiliza algum complemento ou suplemento nutricional, atualmente?

() 1-Sim () 2-Não

Se sim, qual(is)? _____

ANAMNESE ALIMENTAR

18. Refeições: () Desjejum () Lanche () Almoço () Lanche () Jantar () Ceia

19. Local: _____

20. Preferências: _____

21. Aversões: _____

22. Evita algum alimento: _____

Motivo: _____

23. Alimentos sintomáticos: _____

24. Hábito de “beliscar” alimentos: () Sim () Não

Quais alimentos? _____

25. Quantidade de água que toma por dia: _____

26. Tipo de óleo ou gordura utilizado no preparo das refeições: _____

Quantidade utilizada por mês/pessoa: _____

27. Quantidade de açúcar gasto por mês/pessoa: _____

28. Quantidade de sal gasto por mês/pessoa: _____

APÊNDICE E – Avaliação Antropométrica



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – ESCOLA DE ENFERMAGEM

DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO – CURSO DE NUTRIÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – 3º andar – Bairro Santa Efigênia

CEP: 30.130-100 Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

E-mail: nutricao@enf.ufmg.br

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Nome do paciente: _____

Medidas Antropométricas	___/___/___
Peso habitual (Kg)	
Peso atual (Kg)	
Altura (m)	
IMC (Kg/m ²)	
CA (cm)	
CC (cm)	
CQ (cm)	
RCQ	
Bioimpedância	
Gordura (kg)	
Gordura (%)	
Massa Magra (kg)	
Massa Magra (%)	
Água (litros)	
Água (%)	

29. IMC: _____ kg/m²

- () 1-Baixo peso (<18,5 kg/m²)
- () 2-Eutrófico (18,5 – 24,99 kg/m²)
- () 3-Sobrepeso (25,00 – 29,99 kg/m²)
- () 4-Obesidade I (30,00- 34,99 kg/m²)
- () 5-Obesidade II (35,00 – 39,99 kg/m²)
- () 6-Obesidade III (≥ 40,00 kg/m²)

30. RCQ: _____

- () 1-Sem risco p/ DCV (< 0,80 mulheres; < 0,95 homens)
- () 2-Com risco p/ DCV (≥ 0,80 mulheres; ≥ 0,95 homens)

31. CC: _____ cm

- () 1-Gordura visceral normal (< 80 cm mulheres; < 94 cm homens)
- () 2-Gordura visceral em excesso grau I (≥ 80 cm; ≥ 94 cm homens)
- () 3-Gordura visceral em excesso grau II (≥ 88 cm; ≥ 102 cm homens)

32. % Gordura (Σ pregas): _____

% Gordura (BIA): _____

- () 1-Risco p/ doenças DEP (\leq 8% mulheres; \leq 5% homens)
- () 2-Abaixo da média (9 – 22% mulheres; 6-14% homens)
- () 3-Média (23% mulheres; 15% homens)
- () 4-Acima da média (24 – 31% mulheres; 16-24% homens)
- () 5-Risco de doenças relacionadas à obesidade (\geq 32% mulheres; \geq 25% homens)

33. CA: _____ **cm**

- () 1- Aumentado (\geq 80,0mulheres; \geq 94 homens)
- () 2- Aumentado substancialmente (\geq 88,0 mulheres; \geq 102 homens)

Diagnóstico Nutricional: _____

APÊNDICE F – Recordatório 48h

Data: ___/___/___

() Segunda () Terça () Quarta () Quinta () Sexta () Sábado () Domingo

	Alimentos	Quantidade em medida caseira
Café da manhã ___:___		
Lanche 1 ___:___		
Almoço ___:___		
Lanche 2 ___:___		
Jantar ___:___		
Ceia ___:___		

Data: ___/___/___

() Segunda () Terça () Quarta () Quinta () Sexta () Sábado () Domingo

	Alimentos	Quantidade em medida caseira
Café da manhã ___:___		
Lanche 1 ___:___		
Almoço ___:___		
Lanche 2 ___:___		
Jantar ___:___		
Ceia ___:___		

APÊNDICE G – Lista de locais e colaboradores

Este trabalho foi desenvolvido nos seguintes locais:

- Hospital Integrado do Câncer da Rede Mater Dei de Saúde e Equipe - MG.
- Serviço de Densitometria Óssea do Hospital Mater Dei – MG.
- Faculdade de Odontologia da UFMG.
- Departamento de Nutrição da Faculdade de Enfermagem da UFMG.

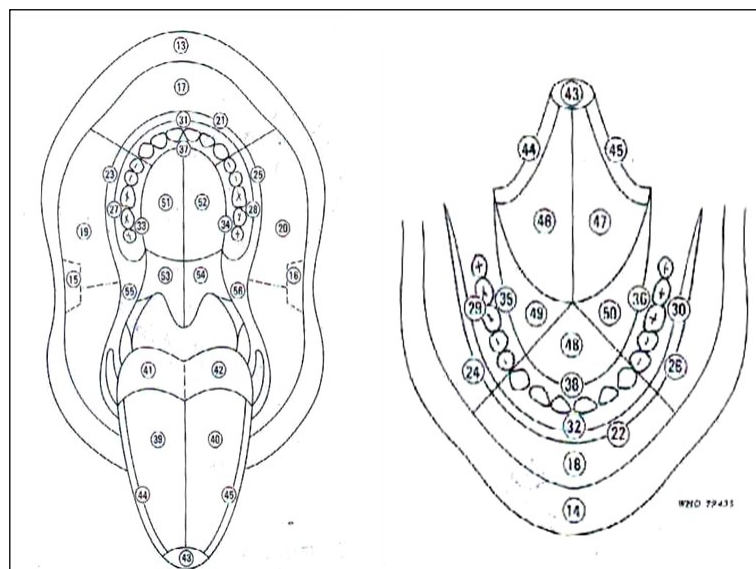
Colaboradores:

- Prof^a Dr^a Tânia Mara Pimenta Amaral (Professora Associada 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 Titular 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 Lucas Guimarães Abreu (Professor Adjunto II do Departamento de Saúde Bucal da Criança e do Adolescente, 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).
- Profa Dra. Marina Chaves de Oliveira (Professora Adjunta, Departamento de Nutrição, Faculdade de Enfermagem - Universidade Federal de Minas Gerais).

APÊNDICE H – Formulário odontológico

Código: _____
Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

Avaliação de mucosa:



Local da lesão: _____

Tipo de lesão: _____

SIALOMETRIA

Sialometria em repouso	Valor: _____ mL/minuto
Sialometria sob estímulo	Valor: _____ mL/minuto

Viscosidade	() Viscosa	() Fluída	
Coloração	() presença de pigmento	() ausência de pigmento	
Turbidez	() turva	() translúcida	
Volume	() hiposialia leve	() hiposialia moderada	() hiposialia severa

Exame dental – CPO-D

Para o levantamento do índice de CPO-D será utilizado a seguinte classificação:

0 – Permanente hígido

Dente que não apresenta cárie, restaurações, jaquetas ou coroas; outros defeitos, como hipoplasia, fluorose, defeitos de esmalte podem ou não estar presentes.

1 – Permanente cariado

Cavidade evidente em nível de dentina, cárie secundária, ambas sem envolvimento pulpar.

2 – Permanente restaurado

Dente restaurado de forma aceitável, sem levar em conta o tipo de material restaurador.

3 – Permanente extraído

O dente deveria estar presente e foi extraído.

4 – Permanente com extração indicada

O dente apresenta somente raízes ou coroa parcialmente destruída; haverá sempre evidência que a câmara pulpar foi atingida.

5 – Pilar de prótese fixa

Pilar de prótese dentária fixa, coroa especial ou verniz. Este código é utilizado para indicar que um dente faz parte de uma ponte fixa.

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

*Fórmula para cálculo do CPO-D: Dentes Cariados + Perdidos + Obturados

Índice CPO-D: _____

- () Prótese Total Removível Superior
- () Prótese Total Removível Inferior
- () Prótese Parcial Removível Superior
- () Prótese Parcial Removível Inferior
- () Prótese Fixa Superior
- () Prótese Fixa Inferior

ANEXO A – Comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Parâmetros nutricionais, imunológicos, microbiológicos, imagiográficos 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 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, imagiográficos 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 imagiográficos 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, 8827 2ª 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 Penser: 2.505.110

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:

Avallar 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 2ª Ad 31 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.505.110

- 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 radiomorfométricos. As radiografias panorâmicas digitais, assim como a TCFC, apresentam mínimas doses de radiação. A coleta de sangue será

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª 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: 2.595.118

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 S/N 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.505.118

- 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 a 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 INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_1077976.pdf	07/03/2018 20:31:34		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2018_Projeto_Osteoporose.pdf	07/03/2018 20:30:52	Tarcília Aparecida da Silva	Acelto
TCLE / Termos de	TCLE.pdf	07/03/2018	Tarcília Aparecida	Acelto

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª 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: 2.505.118

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	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_PROJETO.pdf	27/02/2018 21:24:35	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	27/02/2018 20:58:20	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_CAMARA_DEPARTAMENTAL.pdf	26/02/2018 23:17:18	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_COMPROMISSO_RADIOLOGIA.pdf	26/02/2018 23:12:55	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_COMPROMISSO_LABORATORIO_UFMG.pdf	26/02/2018 23:12:32	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_COMPROMISSO_FAO_UFMG.pdf	26/02/2018 23:10:37	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	26/02/2018 22:59:13	Tarcilia 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 2ª 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

ANEXO B – Comitê de ética e pesquisa do Hospital Mater Dei

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 de massa óssea

Pesquisador: Tarcília Aparecida da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 84967518.0.3001.5128

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: 2.654.318

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 Mato Grosso, 1.100, 2º andar bloco II
 Bairro: Santo Agostinho CEP: 30.190-081
 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 Protocolo: 2.004.310

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 apresentam 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)3339-9779 Fax: (31)3339-9571 E-mail: cpesquisa@materdei.com.br

HOSPITAL MATER DEI - MG



Continuação do Parecer: 2.064.318

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, imagiológicos 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) Curriculum 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 Melo Grossi, 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: 2.064.318

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	Tarcilia Aparecida da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/03/2018 20:30:32	Tarcilia 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