



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA E SAÚDE

**RENATA PORTELA DE REZENDE**

**AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA EM RADIOGRAFIAS  
PANORÂMICAS DE PACIENTES NA LISTA DE  
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Salvador - BA  
2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA E SAÚDE

**RENATA PORTELA DE REZENDE**

**AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA EM RADIOGRAFIAS  
PANORÂMICAS DE PACIENTES NA LISTA DE  
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Almeida Sarmiento

Salvador - BA  
2017

Portela, Renata  
Avaliação morfométrica em radiografias panorâmicas de  
pacientes na lista de transplante hepático / Renata Portela. --  
Salvador, 2017.  
56 f.

Orientadora: Viviane Sarmento.  
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em  
Odontologia e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia,  
Faculdade de Odontologia, 2017.

1. Radiografia Panorâmica. 2. Perda óssea alveolar. 3.  
Hepatopatias. 4. Análise radiomorfométrica. I. Sarmento,  
Viviane. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
ODONTOLOGIA E SAÚDE

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**C.D. RENATA PORTELA DE REZENDE**

**“AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA EM RADIOGRAFIAS  
PANORÂMICAS DE PACIENTES NA LISTA DE TRANSPLANTE  
HEPÁTICO ”**

**BANCA EXAMINADORA:**

---

**Profa. Dra. Viviane Almeida Sarmiento (Orientadora)**  
Professora da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

---

**Prof. Dr. Paulo Sergio Flores Campos (Examinador Interno)**  
Professor da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

---

**Profa. Dra. Liliane Elze Falcão Lins Kusterer (Examinador Externo)**  
Professora da Faculdade de Medicina/UFBA

Dedico este trabalho a memória do meu avô, Alexildo, por sempre acreditar e confiar no meu potencial.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me dado saúde e força para superar às dificuldades.

À Professora Viviane, minha orientadora, por ser a incentivadora pelo meu ingresso na vida acadêmica. A você Professora, só tenho a dizer muito obrigada por tudo. Sem dúvidas, a senhora é uma referência profissional e pessoal. Obrigada por estar a meu lado e acreditar em mim; tenho orgulho de ser sua orientanda!

À professora Liliane, por fazer com que a minha pesquisa fosse possível de ser realizada, disponibilizando seu banco de dados.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação da UFBA por toda a disponibilidade e conhecimento passado para nós mestrandos. À FAPESB pelo incentivo e suporte financeiro.

Agradeço a minha mãe, exemplo de fortaleza, persistência e amor. A meu pai, pelo amor e carinho. Obrigada por sempre acreditarem em minha capacidade; sem vocês eu não estaria onde estou hoje. Obrigada pelo amor incondicional! Ao meu irmão, Gabriel, pelo apoio e confiança.

Agradeço ao meu noivo, Hugo, por todo incentivo e por sempre acreditar que sou capaz de mais. Obrigada por estar ao meu lado sempre. Te amo!

Agradeço aos meus avós, Oma e Opa (in memorian), meus segundos pais, por sempre confiarem no meu potencial. Opa, tenha certeza que ainda te darei muito orgulho!

A toda minha família, obrigada pela força! Agradeço também aos meus cunhados e concunhadas e a meus sogros, pelo incentivo e apoio. Obrigada pelo carinho!

A todos os meus amigos que perto ou longe sempre torceram por mim, me incentivando sempre a seguir em frente. Agradeço a minha amiga, Thaianne, que vem trilhando comigo um caminho desde a graduação. Obrigada por dividir comigo as angústias, alegrias e por sempre estar por perto quando preciso. Agradeço por ter tido você nessa longa caminhada.

A meus colegas do Mestrado e Doutorado, pelos momentos divididos juntos, especialmente à Luiza, Paloma, Amanda e Thaianne, que se tornaram verdadeiras amigas e tornaram mais leve essa jornada. Foi bom poder contar com vocês! Por fim, agradeço a todas as outras pessoas que direta ou indiretamente colaboraram com a realização deste trabalho.

## RESUMO

A doença hepática causa alterações no metabolismo ósseo provocando a perda óssea nos indivíduos, principalmente naqueles com doença hepática de longa duração com necessidade de transplante hepático. A radiografia panorâmica vem sendo utilizada como preditor de baixa densidade óssea mineral, visto que a forma e a espessura da cortical mandibular pode ser usada como ferramentas para detectar o risco de perda óssea sistêmica. O objetivo desse estudo foi avaliar índices radiomorfométricos em indivíduos com diagnóstico de hepatopatia na lista de transplante hepático. Assim foram selecionadas radiografias panorâmicas convencionais de 130 indivíduos na fila de transplante hepático que constituíram o grupo teste. Radiografias panorâmicas digitais de pessoas sem queixa de doença hepática ou de alterações ósseas, pareadas por sexo e idade na proporção de 1:1, constituíram o grupo controle. As radiografias convencionais foram digitalizadas por um *scanner* de mesa com leitor de transparência (600 dpi e 8bits) e salvas com extensão bmp. Todas as radiografias foram analisadas no Programa ImageJ®, após calibração das imagens, sendo aferidos os seguintes índices: largura da cortical mandibular (LCM); índice de reabsorção óssea alveolar mandibular (IROAM); índice panorâmico mandibular (IPM); e padrão morfológico do córtex inferior mandibular (CIM). As medidas foram realizadas nos dois lados da mandíbula, duas vezes, por um único avaliador e submetidos a análise estatística. Foram empregados o teste t de Student para amostras pareadas e o Qui-quadrado, para uma probabilidade de erro de 5%. Os resultados demonstraram haver diferença estatística entre os grupos teste e controle quando comparado o padrão morfológico do CIM ( $p= 0,002$ ), principalmente para os escores 2 e 3 desse índice ( $p<0,05$ ). Adicionalmente esse índice mostrou-se indicador de perda óssea para homens ( $p= 0,000$ ), com mais de 50 anos de idade ( $p= 0,000$ ), portadores de hepatite C ( $p= 0,006$ ) e Doença Alcoólica do Fígado (DAF) ( $p= 0,02$ ) e com escores mais graves da doença de acordo com a classificação de Child-Pugh ( $p<0,05$ ). O índice LCM foi significativo para indivíduos com mais de 50 anos ( $p= 0,04$ ) e o IPM para indivíduos com hepatite C ( $p= 0,03$ ). Do exposto, pode-se inferir que a perda óssea em indivíduos com doença hepática pode ser detectada pela avaliação morfométrica em radiografias panorâmicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Radiografia panorâmica, hepatopatias, perda do osso alveolar

## ABSTRACT

Liver diseases cause changes in bone metabolism, causing bone loss in individuals, especially those with chronic liver disease that need liver transplantation. The panoramic radiography has been used as a predictor of low bone mineral density, given that the shape and mandibular cortical thickness can be used as tools to detect the risk of systemic bone loss. The objective of this study was to evaluate radiomorphometrics indexes in individuals with liver disease diagnosis, in liver transplant list. Conventional panoramic radiographs were selected from 130 individuals awaiting liver transplantation which constituted the test group. Digital panoramic radiographs of persons without complaint of liver disease or bone alterations, paired by age and sex in a proportion of 1:1, constituted the control group. Conventional x-ray images were scanned on a flatbed scanner with a transparency (600 dpi and 8bits) and saved with the extension bmp. All radiographies were analyzed in the ImageJ Program®, after calibration of the images, measuring the following indexes: mandibular cortical width (MCW); index of mandibular alveolar bone resorption; panoramic mandibular index (PMI); and morphological pattern of mandibular inferior cortex (CIM). The measurements were performed on both sides of the jaw, twice, by a single evaluator and submitted to statistical analysis. Student t test was used for paired samples and the chi-square test for an error probability of 5%. The results showed no statistical difference between test and control groups when compared with the morphological pattern of the CIM ( $p= 0.002$ ), mainly for scores 2 and 3 of this index ( $p<0.05$ ). Additionally, this index has proved to be an indicator of bone loss in men ( $p = 0.0000$ ), older than 50 years ( $p= 0.000$ ), patients with hepatitis C ( $p= 0.006$ ) and alcoholic liver disease ( $p= 0.02$ ) and with more severe scores of the disease according to the Child-Pugh classification ( $p<0.05$ ). The MCW index was significant for individuals with more than 50 years ( $p= 0.04$ ) and IPM for individuals with hepatitis C ( $p= 0.03$ ). From the foregoing, it can be inferred that the bone loss in patients with liver disease can be detected by the morphometric evaluation on panoramic radiographs.

**KEYWORDS:** Panoramic radiography, liver disease, alveolar bone loss

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Diagrama da mandíbula ilustrando as medidas da LCM (C) e razão A/B nas reconstruções panorâmicas: M – forame mental; A – altura mandibular total; B- altura do centro do forame mental à borda inferior da mandíbula; C – largura cortical na região mental (modificado de Taguchi et al., 1995) 30
- Figura 2: Diagrama do córtex mandibular ilustrando a classificação de Klemetti e Kolmakow – Grau 1 ou cortical normal; Grau 2 ou cortical moderadamente erodida; Grau 3 ou cortical severamente erodida/porosa (modificado de Klemetti e Kolmakow (1997) 30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Frequência da causa que determinou a indicação para o transplante hepático no grupo teste	31
Tabela 2:	Média e desvio-padrão dos valores dos índices LCM, IROAM, IPM e CIM, entre os grupos teste e controle	32
Tabela 3:	Número de pacientes dos grupos teste e controle de acordo com o padrão morfológico do CIM	32
Tabela 4:	Média da frequência de dentes perdidos dos grupos teste e controle	32
Tabela 5:	Correlação entre os índices radiomorfométricos e o escore Child-Pugh	33
Tabela 6:	Média do escore entre a gravidade da doença hepática e Média do escore entre a gravidade da doença hepática e os índices radiomorfométricos	34
Tabela 7:	Correlação entre a gravidade da doença hepática e a média do número de dentes perdidos nos grupos teste e controle	35
Tabela 8:	Correlação entre o sexo e os índices radiomorfométricos dos grupos teste e controle	36
Tabela 9:	Correlação entre idade e os índices radiomorfométricos dos grupos teste e controle	37
Tabela 10:	Relação entre as causas da doença hepática (hepatite C, DAF ou outras doenças) e o os índices radiomorfométricos	38

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> (Análise de Variância)
<i>Bit(s)</i>	<i>Binary digit(s)</i> (elemento(s) binário(s))
SBC	Síndrome de Budd-Chiari
bmp	Bitmap
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIM	Córtex Inferior Mandibular
DAF	Doença Alcólica do Fígado
DHC	Doença Hepática Crônica
<i>dpi</i>	<i>dots per inch</i> (pontos por polegada)
EUA	Estados Unidos da América
FMB	Faculdade de Medicina da Bahia
HAI	Hepatite Autoimune
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IPM	Índice Panorâmico Mandibular
IROAM	Índice de Reabsorção Óssea Alveolar Mandibular
LCM	Largura da Cortical Mandibular
MELD	Modelo para Doença Hepática Terminal
OPG	Osteoprotegerina
p	Probabilidade de erro
RNI	Índice Internacional Normalizado
UFBA	Universidade Federal da Bahia
VGA	<i>Video Graphics Array</i> (Padrão de disposição gráfica)
VHC	Vírus da Hepatite C

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
2.1 HEPATOPATIAS	14
2.2 TRANSPLANTE DE FÍGADO	16
2.3 ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA HEPÁTICA	19
2.4 ÍNDICE RADIOMORFOMÉTRICOS	24
<b>3 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP .....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O fígado é responsável por desempenhar diversas funções no corpo, como: produção da bile; síntese de colesterol, protrombina e fibrinogênio; armazenamento de vitaminas e de alguns minerais, como o ferro; filtração e armazenamento do sangue; e metabolização de carboidratos, proteínas e gorduras (CASTRO-SILVA JR, et al., 2002). Diversos agentes etiológicos, como as hepatites virais, a doença gordurosa do fígado, a doença alcóolica e as alterações autoimunes, podem afetar a função e morfologia do fígado, resultando no comprometimento das células parenquimatosas e consequente disfunção hepática (HASEGAWA et al., 2015).

Em muitos casos, a doença hepática progride até o estágio no qual o fígado irá perder sua capacidade de exercer suas funções normais. Assim, quando o dano se torna irreversível, a terapêutica eficaz é a realização do transplante (SANTOS et al., 2012). No entanto, a indicação para a realização do transplante é muito restrita e requer um diagnóstico correto da doença hepática, com uma avaliação minuciosa do quadro clínico do indivíduo (CASTRO-SILVA JR et al., 2002).

As doenças hepáticas crônicas (DHC) causam diversas alterações nos indivíduos, como alteração na absorção de vitaminas e de nutrientes, maior susceptibilidade a infecções e alteração no processo de reparação (HASEGAWA et al., 2014). Além disso, a alteração no metabolismo ósseo também tem sido relatada (HANDZLIK-ORLIK et al. 2016). Essa alteração leva a uma perda óssea e consequentemente há uma redução da densidade óssea, principalmente em indivíduos com doença hepática de longa duração. Dentre as complicações causadas por essa perda óssea pode-se citar a osteoporose, osteomalácia e a osteopenia. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos dessas alterações ainda não foram totalmente elucidados (LESLIE et al., 2003).

Além da perda óssea sistêmica, a DHC tem sido associada a perda óssea causada pela doença periodontal (AHMAD et al., 2015). A doença periodontal tem sido mais prevalente e severa nos indivíduos hepáticos pré-transplante e pós transplantados (BARAK et al., 2000). Os autores sugerem algumas explicações para estes achados, como o metabolismo ósseo alterado e resposta imune deficiente, tanto antes quanto após o transplante. Além disso, portadores de DHC apresentam

níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias envolvidas no processo de desenvolvimento e progressão da doença periodontal (AHMAD et al., 2015; BARAK et al., 2000).

Recomenda-se que pessoas com doença hepática que irão ser submetidas a transplantes hepáticos realizem radiografia panorâmica, para avaliação de sua condição dentária e periodontal. Devido ao seu baixo custo, capacidade de expressar alterações morfológicas nos maxilares e por ser amplamente disponível, a radiografia panorâmica é amplamente utilizada na prática odontológica, sendo um instrumento importante que complementa o diagnóstico de lesões ósseas e outras alterações que não são observadas à palpação, assim como avaliar a perda óssea do indivíduo (LINS e BASTOS, 2014).

Além da sua utilização para o diagnóstico de alterações bucais, a radiografia panorâmica vem sendo utilizada como preditor de baixa densidade óssea mineral, visto que, existem algumas evidências de que a forma e a espessura da cortical mandibular em radiografias panorâmicas podem ser usadas como ferramentas para detectar o risco de perda óssea sistêmica, como no caso de indivíduos que apresentam osteoporose (MAHL et al., 2008). Com isso, o objetivo deste estudo foi avaliar os índices radiomorfométricos mandibulares de indivíduos com doença hepática na lista do transplante hepático.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HEPATOPATIAS

A DHC é uma reação inflamatória que possui diversas etiologias, como origem viral, autoimune, metabólica e alcóolica. Além disso, a sua gravidade é variável, onde a doença pode evoluir progressivamente, podendo causar fibrose e alteração da estrutura hepática normal (RADMAND et al., 2013). A DHC é considerada uma das principais causas de morte no mundo, inclusive no Brasil, sendo esse ranking atribuído principalmente as hepatites virais crônicas, tumores malignos do fígado, hepatite não-alcóolica, doença alcóolica do fígado e cirrose hepática (LINS e BASTOS, 2014).

A insuficiência hepática ocorre quando o fígado, ao longo de anos ou dias, perde a sua capacidade de funcionamento, e conseqüentemente causa complicações como: hipertensão portal, ascite, hemorragia gástrica e esofágica e encefalopatia hepática. Quando o dano é irreversível, indica-se o transplante hepático, sendo essa condição de grande impacto na condição de vida das pessoas (AGUIAR et al., 2016).

Por sua vez, a cirrose hepática é a DHC mais comum e é definida como um processo difuso onde ocorre fibrose e formação de nódulos degenerativos, causando a necrose das células hepáticas (GUARINO et al., 2016). As principais causas da cirrose hepática são abuso de álcool, hepatite viral crônica, hemocromatose e esteatohepatite não-alcóolica, assim como a toxicidade dos fármacos, as doenças metabólicas como a doença de Wilson e a deficiência de alfa-1-antitripsina, a colestase de longa duração secundária a doenças como cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária. Além disso, a cirrose hepática é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (TSOCHATZIS et al., 2014).

A infecção pelo vírus C da hepatite (VHC) é uma das principais causas de cirrose hepática e uma das mais relevantes causas de DHC em todo mundo, sendo inclusive, a responsável pelo maior número de indicações à transplantes hepáticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2008; LINS et al., 2009). Indivíduos que apresentam

infecção crônica pelo vírus B da hepatite têm um risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. Além disso, indivíduos que apresentam hepatites virais crônicas associadas a cirrose hepática têm uma prevalência de 20% a 53% de osteoporose (GUARINO et al., 2016).

Já a Doença Alcoólica do Fígado (DAF), que provoca esteatose, causa uma lesão celular que causa inflamação e conseqüentemente uma fibrose. O pilar do tratamento da DAF é a abstinência alcoólica. Esta conduz a melhoria ou até mesmo a resolução da doença e deve ser feita o mais precocemente possível, antes do aparecimento de cirrose. Nos doentes com hepatite alcoólica grave que não respondam à abstinência e à terapêutica médica, o transplante hepático pode ser a única opção disponível. A DAF representa a segunda principal indicação de transplante na atualidade (PAROLIN et al., 2002).

A hepatite autoimune (HAI) é uma DHC que causa a inflamação e necrose do mesmo. Os fatores etiológicos ainda não estão estabelecidos e sua fisiopatogenia é pouco conhecida; provavelmente, é decorrente da interação entre predisposição genética e um agente desencadeador externo (infecção, drogas ou toxinas). No Brasil é responsável por 5-19% das doenças hepáticas dos principais centros, por menos de 5% dos pacientes em lista de transplante e por cerca de 6% dos transplantes realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (TERRABUIO, 2008).

A cirrose biliar primária também é uma doença autoimune que é causada pela destruição lenta e progressiva dos ductos biliares no fígado que levam a perda da função hepática (BITTENCOURT, 2006). Já a cirrose biliar secundária é causada principalmente pela estenose das vias biliares e pela presença de cálculos biliares, que conseqüentemente levam a necrose hepática (SCOBIE e SUMMERSKILL, 1965).

Dentre outras hepatopatias que levam a necessidade da realização do transplante hepático, podemos citar a síndrome de Budd-Chiari (SBC), que é uma doença rara com etiologia multifatorial e caracterizada por obstrução do fluxo venoso hepático, causando uma hipertensão portal. Indivíduos com SBC normalmente apresentam a tríade: hepatomegalia, dor abdominal e ascite, assim como edema

nas extremidades inferiores. O tratamento varia a depender do grau de comprometimento, podendo ser tratada com uso de anticoagulantes e antitrombótico até o tratamento cirúrgico que inclui o transplante de fígado, sendo que 10% a 20% dos pacientes com BCS necessitam da realização de transplante (AKAMATSU et al., 2015).

Dentre as condições genéticas, associadas às doenças hepáticas, podemos destacar a doença de Niemann-Pick, que é uma condição genética que afeta o metabolismo dos lipídios ou a forma como as gorduras são armazenadas e removidas do corpo, provocando o acúmulo de lipídios em vários órgãos, afetando principalmente fígado, baço, medula óssea e cérebro. Quando o fígado é afetado, a depender do grau de comprometimento é necessário a realização do transplante hepático (SCHUCHMAN et al., 2015).

A doença de Caroli é uma condição congênita rara caracterizada pela dilatação não-obstrutiva uni ou multifocal dos ductos biliares intra-hepáticos, sendo associada a fibrose hepática. Dentre as características clínicas, a ocorrência de crises de colangite, hepatolitíase, cálculo biliar e hipertensão portal têm sido observados. A doença de Caroli pode levar a complicações como o surgimento de abscesso hepático e colangiocarcinoma. O tratamento médico da síndrome de Caroli é antibioticoterapia para ataques de colangite aguda, em casos que a doença esteja confinada a um lobo hepático faz-se a lobectomia para alívio dos sintomas. No entanto, em casos difusos da doença, o transplante hepático é considerado o único tratamento curativo (ZAHMATKESHAN et al., 2012).

O carcinoma hepático é o sexto tipo de câncer mais comum e corresponde a 9,2% de mortalidade associada ao câncer. O principal fator de risco para o hepatocarcinoma são os vírus da hepatite B e C, no entanto fatores ambientais, dietéticos e estilo de vida, também têm sido relacionados. Normalmente o hepatocarcinoma ocorre devido a um fígado previamente danificado, principalmente associado a hepatopatia crônica, cirrose, ou associado a doenças hereditárias como doença de Wilson e hemocromatose (HAN et al., 2016).

## 2.2 TRANSPLANTE DE FÍGADO

O transplante hepático tem como objetivo prolongar a vida do indivíduo, além possibilitar uma melhor qualidade de vida e recuperação da sua capacidade de trabalho. Pessoas que são consideradas candidatas ao transplante hepático têm que atender a quatro requisitos para que sejam incluídos na lista, são eles: estabelecer o diagnóstico específico da doença, demonstração inequívoca da gravidade da doença mediante provas documentadas, identificação de possível complicação que poderá prejudicar a sobrevida do indivíduo, além de estimar a sobrevida do indivíduo submetido ou não ao transplante (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002). Uma vez identificado o indivíduo como candidato potencial ao transplante, é necessário realizar uma avaliação dos parâmetros clínicos e bioquímicos a fim de que as funções de excreção e síntese, as alterações metabólicas e os distúrbios psicossociais possam ser avaliados para justificar o momento da realização do procedimento (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002).

As principais indicações para o transplante de fígado em adultos incluem: (1) doenças colestáticas, como a cirrose biliar primária, colangite esclerosante, atresia biliar e fibrose cística cirrose criptogênica, (2) hepatite crônica decorrente da infecção por hepatite B, hepatite C, hepatite D ou hepatite autoimune, cirrose criptogênica, toxicidade por drogas, (3) doença alcoólica do fígado, (4) doenças metabólicas, como hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de armazenamento de glicogênio, tirosinemia e polineuropatia amiloidótica familiar; (5) necrose hepática fulminante aguda: causada por hepatite viral, toxicidade de medicamentos e/ou outras toxina e doença de Wilson; (6) doenças hepáticas vasculares: síndrome de Budd-Chiari e doença hepática veno-oclusiva; (7) tumor primário do fígado. (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002)

O transplante hepático era realizado de acordo com uma lista de espera por ordem de chegada (SALVALAGGIO et al., 2012; MOYLAN et al., 2008). Dessa forma, um indivíduo com um estado grave, o qual fosse encaminhado tardiamente para a realização do transplante era desfavorecido e poderia morrer aguardando o transplante, enquanto que um outro indivíduo com uma severidade menor da doença e com mais tempo na lista de espera era favorecido (MOYLAN et al., 2008). Por conta disso, foram criadas classificações que são utilizadas como indicadores gerais da doença hepática e auxiliam a estabelecer uma prioridade para o transplante

hepático, além estabelecer um prognóstico da doença, predição de sobrevivência e mortalidade após o transplante.

Dentre as classificações podemos citar o MELD (*Model for End-stage Liver Disease, Modelo para Doença Hepática Terminal*), que é um escore que indica a severidade da doença hepática e prediz o risco de mortalidade do indivíduo com doença hepática em três meses (RADMAND et al., 2013). Além do MELD, outro escore bastante utilizado para avaliar o prognóstico de indivíduos com alterações hepáticas, como a cirrose hepática é a classificação Child-Pugh. Essa classificação inicialmente foi utilizada para estratificar pessoas em grupo de risco antes de serem submetidos a cirurgia de descompressão portal. Atualmente é utilizada para avaliar o prognóstico da cirrose e orienta o critério para inserção no cadastro de transplante hepático (ANGERMAYR et al., 2003). A classificação é baseada em resultados de exames laboratoriais recentes e a sintomatologia do indivíduo em relação a função hepática, sendo utilizado cinco variáveis, incluindo níveis séricos de bilirrubina e albumina, tempo de protombina, ascite e encefalopatia (AGUIAR et al., 2016; ANGERMAYR et al., 2003). Os resultados são pontuados em uma escala que varia de 05 a 15 pontos, estratificados em classe A (5-6 pontos), classe B (7-9 pontos) e classe C (10-15 pontos), onde os valores maiores indicam a gravidade da doença e a indicação de sobrevida do indivíduo em um ou dois anos (AGUIAR et al., 2016).

O MELD tem sido considerado um modelo superior ao tradicional Child-Pugh no que diz respeito a avaliação de curto prazo de indivíduos com doença hepática, no entanto, no que diz respeito à indicação do transplante, o poder discriminativo para a previsão de sobrevivência de um ano pode ser mais importante, visto que o tempo de espera para a realização do transplante geralmente é muito maior que três meses (SCHEPKE et al., 2003).

Em 2012, foram realizados 23.986 transplantes de fígado no mundo todo (GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION, 2015). O Brasil é o segundo país do mundo em número de transplantes. Entre 2006 e 2015 o número de transplantes realizados no Brasil aumentou de 1037 para 18511. Em março de 2016, 1401 pessoas estavam na lista de espera para o transplante de fígado no Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2016).

Dentre as complicações do transplante hepático podemos citar a perda óssea que ocorre após os primeiros meses depois do transplante. Após o transplante existe uma perda da densidade óssea nos seis primeiros meses, essa perda tende a aumentar após os dois primeiros anos após o transplante. Esta alteração pode ser atribuída ao próprio transplante, mas também ao tratamento associado para evitar a rejeição do órgão (LUXON, 2011). No entanto, vale salientar que a perda óssea e as fraturas podem antecipar o transplante, o que pode estar relacionado aos efeitos da doença crônica e à presença de fatores de risco concomitantes para essa perda óssea (GUARINO et al., 2016).

### 2.3 ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA HEPÁTICA

As alterações ósseas são complicações comuns e associadas a doença hepática crônica, principalmente em indivíduos pré-transplante hepático (GUICHELAAR et al., 2006). Alterações metabólicas decorrentes da doença hepática criam diversos mecanismos que alteram o metabolismo ósseo, ocasionando uma redução nos marcadores de formação óssea (LESLIE et al., 2003).

A patogênese da perda óssea em pessoas com doença hepática crônica é multifatorial, difere entre as várias etiologias hepáticas e provavelmente varia de acordo com a progressão da doença. Além disso, está associada a diferentes fatores de risco, como baixa exposição à luz solar, atividade física reduzida, índice de massa corporal aumentado, alterações do metabolismo do cálcio, deficiência de vitamina D e vitamina K, abuso de álcool, desregulação hormonal, liberação de citocinas e deficiência do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (HANDZLIK-ORLIK et al., 2016; GUARINO et al., 2016).

O tecido ósseo está em permanente processo de renovação e a formação de osso é promovida pelos osteoblastos, derivados de células pluripotentes mesenquimatosas da medula óssea. A formação da massa óssea depende do equilíbrio entre as taxas de formação e reabsorção que, por sua vez, estão dependentes de um complexo mecanismo de controle envolvendo uma ampla variedade de fatores. Dentre esses fatores podemos citar os fatores sistêmicos,

como o hormônio paratireoideano, vitamina D, calcitonina, hormônios tireoideanos, hormônios sexuais e corticosteroides, e fatores locais, que são as prostaglandinas, citocinas, hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina. A perda óssea em pessoas com DHC, portanto, é resultado do descompasso entre os mecanismos de formação e reabsorção óssea (COLLIER, 2007).

A atividade osteoclástica aumentada é mediada por citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 e fator de necrose tumoral, que também estão ligados a inflamação e fibrose hepática. Além disso, mais recentemente, descobriu-se que o remodelamento ósseo e a osteoclastogênese são regulados pelo sistema do ativador do receptor da beta kappa NF (receptor ativador NF – RANK) e seu ligante (RANKL), além da osteoprotegerina (OPG), onde o RANKL é um promotor da diferenciação e ativação dos osteoclastos, enquanto a OPG, um fator de necrose tumoral, é um inibidor da ação (GATTA et al., 2014).

O RANK é encontrado em osteoclastos e, por meio de sua interação com o RANKL, leva a um aumento da sobrevivência de osteoclastos maduros e da diferenciação de osteoclastos imaturos. Por sua vez, a osteoprotegerina, secretada por osteoblastos no microambiente ósseo, bloqueia a interação entre o RANK e o RANKL, regulando o turnover ósseo. Acredita-se que alterações na concentração destes mediadores bioquímicos levem a um aumento da reabsorção óssea, e consequente alto turnover, e diminuição da massa óssea (COLLIER, 2007; FURTADO et al., 2010). Em pessoas osteopênicas/osteoporóticas com doença hepática crônica, em comparação com indivíduos com doença hepática crônica e densidade mineral óssea normal, os níveis séricos de RANKL são significativamente menores e os níveis de OPG são maiores (GATTA et al., 2014).

Outro fator relacionado ao metabolismo ósseo são os baixos níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina 1, uma proteína produzida no fígado em resposta ao hormônio do crescimento. O IGF-1 é conhecido por desempenhar um papel fundamental no processo de remodelação e manutenção da massa óssea e é reduzido na cirrose avançada (LESLIE, 2003; TAVEIRA et al., 2010). Os níveis de IGF-1 estão também relacionados à gravidade da doença hepática, onde níveis baixos de IGF-1 são observados em indivíduos com o Child-Pugh e MELD elevados (RONSONI et al., 2013).

As deficiências nutricionais, como a deficiência de vitamina K e vitamina D, aparecem como outro fator que contribui para a perda óssea. Estas deficiências são muito frequentes em pessoas com cirrose avançada devido a uma ampla gama de distúrbios metabólicos associados a esta doença (LESLIE, 2003).

A pele tem a capacidade de produzir adequada quantidade de vitamina D, exposta a suficiente luz solar, por meio da conversão do 7-desidrocolesterol, uma substância presente na pele, em colecalciferol. Contudo, o estilo de vida atual fornece-nos intensidade insuficiente de raios UVB para suprir às necessidades, tornando necessário a suplementação de vitamina D pela dieta, como o ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) oriundo de fonte vegetal. Após a vitamina D entrar no corpo, é rapidamente hidroxilada no fígado na sua principal forma circulante 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] e posteriormente é hidroxilada uma segunda vez nos rins para se transformar na forma hormonal ou ativa da vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D] (LIPS e VAN SCHOOR., 2011, FURTADO, et al., 2010).

A hidroxilação da 25 (OH) D a 1,25 (OH) 2D é rigorosamente regulada pelo PTH, cálcio e fósforo para prevenir o desenvolvimento de hipercalcemia. Além disso, 1,25 (OH) 2D induz a expressão do gene 24-hidroxilase para metabolizar 25 (OH) D e 1,25 (OH) 2D para formas inativas e limitar o excesso de liberação de cálcio por reabsorção. Por conta disso, pessoas com doença hepática apresentam uma capacidade diminuída dos hepatócitos de hidroxilar a vitamina D e conseqüentemente causa uma má absorção intestinal da vitamina (COLLIER, 2007; LIPS e VAN SCHOOR, 2011). De acordo com um estudo realizado, aproximadamente dois terços dos indivíduos com cirrose e 96% daqueles em lista de transplante hepático apresentam níveis de vitamina D reduzidos (LIPS e VAN SCHOOR, 2011).

Pessoas com doença hepática colestática apresentam uma má absorção de vitamina K, um agente importante na carboxilação de proteínas ósseas, como a osteocalcina. A osteocalcina é uma proteína secretada pelos osteoblastos e importante regulador metabólico com propriedades sensibilizadoras da insulina. Nos seres humanos, os níveis de osteocalcina estão inversamente associados à doença do fígado. Em populações saudáveis, um baixo nível de vitamina K está associado à osteoporose e alto risco de fraturas (COLLIER et al., 2007; GUARINO et al., 2016).

Fatores hormonais também interferem na metabolização óssea de indivíduos com doença hepática, tanto a testosterona como a deficiência de estrogênio estão envolvidos no aumento da vida útil dos osteoclastos e na diminuição da vida útil dos osteoblastos com a conseqüente reabsorção óssea progressiva e sem a reconstrução óssea adequada. Por conta disso, mulheres com doenças hepáticas colestáticas e não colestáticas apresentam uma perda óssea mais rápida do que mulheres saudáveis, e o estado pós-menopausa parece ser um fator contribuinte (LESLIE, 2003). O estrógeno tem um efeito anti-apoptótico nos osteoblastos e um efeito pró-apoptótico nos osteoclastos, sendo relevante em todas as doenças associadas ao hipogonadismo, como a cirrose hepática, onde provocam uma deficiência de estrogênio e testosterona, que levam ao aumento da meia vida dos osteoclastos e diminuição na vida dos osteoblastos (GUARINO et al., 2016).

O uso de álcool também afeta os níveis de estrogênio, testosterona e sua biodisponibilidade, mesmo na ausência de cirrose. O álcool é conhecido por causar efeitos diretos nos números e atividade de osteoblastos e osteoclastos. Além disso, muitos efeitos indiretos também foram relatados. Esses efeitos indiretos são principalmente ligados à nutrição prejudicada, o que leva a perda de peso, diminuição da massa gordurosa e magra e alterações hormonais, que podem mudar na atividade das células ósseas (LESLIE, 2003; GUARINO et al., 2016).

Os medicamentos utilizados no tratamento da doença hepática também podem ter um efeito adverso sobre o metabolismo ósseo do cálcio. A terapia com corticosteroides é amplamente utilizada em algumas doenças hepáticas, além de ser a base para a imunossupressão após o transplante. Os corticosteroides estimulam a reabsorção e a formação óssea, ou seja, promovendo a síntese dos osteoblastos maduros, e também inibem a sua atividade, além de aumentar a osteólise e o recrutamento de osteoclastos (MIRZA e CANALIS, 2015; GUARINO et al., 2016, GATTA et al., 2016).

A terapia imunossupressora usada para prevenir a rejeição do fígado transplantado, sem dúvida, contribui para a perda rápida de massa óssea após o transplante hepático. O efeito deletério da alta dose de corticosteroides é bem conhecido e a perda óssea máxima ocorre durante os primeiros 3-6 meses, quando a dose de corticosteroide é a mais alta. A perda de osso diminui à medida que os corticosteroides são diminuídos para os níveis de manutenção. Um relacionamento

temporal semelhante é válido para ciclosporina e tacrolimus (LESLIE, 2003; MIRZA e CANALIS, 2015).

A alteração óssea metabólica em indivíduos com doença hepática é comumente denominada de osteodistrofia hepática, estando associada a osteomalácia, osteoporose e osteopenia. A osteoporose é uma alteração onde ocorre baixa massa óssea, malformação microarquitetural e fraqueza estrutural do osso, enquanto a osteomalácia é um distúrbio da mineralização osteóide que é diminuída em locais de formação óssea (HANDZLIK-ORLIK et al., 2016). Indivíduos que apresentam essas alterações têm um risco aumentado de fraturas ósseas, com impacto significativo na morbidade e na qualidade de vida (LESLIE et al., 2003; GUARINO et al., 2016).

A osteoporose e as fraturas são mais comuns em indivíduos cirróticos do que na população normal, na ausência de fatores de risco confundidores, como sexo feminino, colestase e consumo excessivo de álcool. A prevalência de osteoporose está relacionada à gravidade da cirrose, onde o risco de fratura aumenta por cerca de duas vezes, independentemente da etiologia da doença hepática (MONEGAL et al., 2001; GUARINO et al., 2016). Já em relação a perda óssea e o consumo de álcool, este tem sido considerado, por si só, um fator de risco para a osteoporose. No que diz respeito a hepatite autoimune e ao hepatocarcinoma, não existem estudos na literatura que tenham avaliado o risco e a prevalência de osteoporose (GUARINO et al., 2016).

Em relação aos indivíduos pré-transplante hepático, a perda óssea pode estar relacionada aos efeitos da doença hepática ou a fatores de risco associados anteriormente (GUARINO et al., 2016). No estudo de Loria et al. (2010) observou-se que indivíduos que possuíam doença hepática crônica avançada e que estavam aguardando transplante apresentaram alta prevalência de alterações ósseas. Apesar da sua alta frequência, a doença óssea hepática é normalmente ofuscada pelas complicações mais urgentes da própria doença hepática e pode permanecer desconhecida até que seja realizado um diagnóstico específico (GUICHELAAR et al., 2006).

Já em relação a perda óssea após o transplante hepático observa-se uma perda óssea mais acentuada, sendo esta uma das complicações associadas ao

transplante (BARAK et al., 2000). Normalmente, a perda óssea pós-transplante ocorre antes do primeiro ano, por conta dos efeitos adversos causados pelas drogas imunossupressoras ou pelo próprio transplante (GUICHELAAR et al., 2006). No estudo de Loria et al. (2010), os indivíduos que foram submetidos ao transplante apresentaram uma maior deterioração da densidade óssea num curto espaço de tempo (três meses). Por conta disso, faz-se necessário uma prevenção e controle da perda óssea anterior ao transplante, no intuito de evitar uma maior perda de massa óssea após o transplante.

Além da perda óssea causada pela doença hepática, é possível observar uma elevada prevalência de periodontite em pessoas com DHC. A associação entre a periodontite e diversas alterações sistêmicas está bem estabelecida na literatura, como no caso da diabetes, onde alguns fatores como negligência com a higiene bucal, fatores de risco associados, sistema imune comprometido e processos inflamatórios têm sido relacionados (GRØNKJÆR et al., 2015; LINS, 2011).

Os tecidos gengivais inflamados liberam bactérias periodontais, toxinas e citocinas na corrente na sanguínea, resultando num nível elevado de inflamação sistêmica (ABERG et al., 2014). As respostas inflamatórias periodontais causam a maior parte da destruição do tecido, juntamente com os efeitos destrutivos diretos das bactérias (NOVACEK et al., 1994). Com isso, a gravidade da periodontite está relacionada com os níveis séricos de interleucina-6, fator de necrose tumoral e endotoxinas. Estes efeitos podem ser acentuados no caso da doença hepática, por conta da redução na depuração de endotoxinas circulantes, bactérias e mediadores inflamatórios pelo fígado disfuncional, podendo causar fibrose hepática e piora da sua função (ABERG et al., 2014). No estudo de Lins et al. (2011), observou-se uma alta prevalência de mau estado de saúde bucal, infecções odontogênicas e doença periodontal avançada entre candidatos ao transplante de fígado, além disso, observou-se também uma redução da morbimortalidade dos indivíduos que tiveram atendimento odontológico, independente do grau da doença. Já no estudo de Aberg et al. (2014), foi possível observar uma associação entre a doença hepática avançada e doença periodontal, mensurada através do MELD.

Dentre as doenças hepáticas, a cirrose apresenta um risco aumentado de desenvolver cáries e doença periodontal, visto que pessoas com cirrose possuem

uma maior susceptibilidade para infecção bacteriana e comprometimento do sistema imune (NOVACEK et al., 1994; BANIHASHEMRAD et al., 2009; ABERG et al., 2014). No estudo de Movin et al. (1981), observou-se que pessoas com cirrose há mais de três anos mostraram perda significativamente maior de inserção dos tecidos periodontais, assim como maior presença de biofilme cálculo, quando comparados aos indivíduos com menos de três anos da doença.

## 2.4 ÍNDICE RADIOMORFOMÉTRICOS

O exame radiográfico é importante para a realização de um exame clínico detalhado, auxiliando no diagnóstico de diversas alterações bucais, como lesões intraósseas e também como parte do diagnóstico de lesões periodontais. A panorâmica, no que diz respeito a doença periodontal, tem sido utilizada para demonstrar um estado progressivo da doença, reabsorção óssea alveolar, perda de dentes e reabsorção endosteal do córtex inferior mandibular (GOVINDRAJU e CHANDRA, 2014).

Uma grande vantagem da radiografia panorâmica é a reduzida exposição à radiação. Além disso, o método é rápido e confortável para o indivíduo e as imagens panorâmicas fornecem uma grande visão geral dos ossos faciais e dentes, além de ser indicada em casos em que a abertura de boca está comprometida. (MAHL et al., 2008).

Além da sua utilização para avaliação periodontal, as radiografias panorâmicas têm sido utilizadas como preditor de perda óssea em pessoas com osteoporose. Apesar da densitometria óssea ser o exame de escolha para medir a massa óssea e avaliar o risco de fratura em pessoas com osteoporose, outros exames têm sido utilizados para avaliar a densidade óssea, como as radiografias convencionais, incluindo a panorâmica (LESLIE, 2003; GOVINDRAJU e CHANDRA, 2014). A análise radiográfica não possui a finalidade de diagnóstico da osteoporose, e sim para identificar o risco e encaminhar adequadamente o indivíduo para investigação mais aprofundada, permitindo, assim, interceptar a progressão da doença (MAHL et al., 2008).

Os índices mandibulares, medidos em radiografias panorâmicas, como o número de dentes perdidos, reabsorção óssea alveolar, largura da lâmina dura, espessura, porosidade da cortical mandibular e a morfologia do córtex inferior mandibular podem ser instrumentos de avaliação da baixa densidade óssea (TAGUCHI et al., 1995). Diversos estudos têm demonstrado que a largura cortical mandibular está relacionada com a redução da densidade mineral óssea esquelética, por isso, o exame radiográfico da mandíbula pode constituir um processo eficaz para o diagnóstico precoce da osteoporose (GOVINDRAJU e CHANDRA, 2014; DEVLIN et al., 2007).

Uma largura fina da cortical mandibular mostrou estar correlacionada com a menor densidade mineral óssea esquelética, no entanto existe uma controvérsia sobre o que constitui um limiar cortical fino, pois isso afeta a sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico. Por isso, recomenda-se que uma largura cortical de 4mm seja utilizada como indicador do risco de osteoporose (DEVLIN et al., 2007).

O forame mental é o ponto de eleição para medir a largura da cortical mandibular, visto que a relação do forame com a borda inferior da mandíbula permanece relativamente constante apesar do aumento da idade ou reabsorção do processo alveolar acima do forame (WICAL, SWOOP, 1974; GRAHAM, 2015). A avaliação do índice panorâmico mandibular (IPM) é um método radiomorfométrico que foi apresentado por Benson et al. (1991) e é parcialmente baseado no método Wical e Swoope (1974), que é uma teoria da correlação da reabsorção do rebordo residual com a altura mandibular, abaixo da borda inferior do forame mental. Eles sugeriram que, apesar da reabsorção óssea alveolar vista acima do forame, a distância do forame para a borda inferior da mandíbula permaneceu relativamente constante ao longo da vida. O IPM avalia a espessura cortical que foi normalizada para o tamanho mandibular, o que pode ser usado para avaliação da perda óssea local.

Já o padrão do córtex mandibular descreve a porosidade da mandíbula e está relacionado à densidade mineral do osso mandibular. O osso cortical no limite inferior da mandíbula em radiografias panorâmicas, analisadas bilateralmente distalmente ao forame mental, é subjetivamente classificado da seguinte forma:

grau 1: a margem endosteal cortical aparece uniforme e regular; grau 2: a margem endosteal parece ter defeitos semilunares ou 1 a 3 camadas de resíduos endostais corticais e grau 3: a camada cortical possui numerosos resíduos endostais e é claramente porosa. O índice cortical mandibular é um índice simples com bastante boa reprodutibilidade, onde o grau 3 indica um risco substancialmente maior de osteoporose do que o grau 1, sendo este um método útil para triagem de osteoporose (KLEMETTI e KOLMAKOW, 1997).

### **3 PROPOSIÇÃO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar índices radiomorfométricos mandibulares de indivíduos com doença hepática na lista do transplante hepático.

#### **3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS**

Em radiografias panorâmicas de indivíduos em lista de transplante hepático, determinar na região do forame mental:

- A largura da cortical mandibular (LCM);
- O índice de reabsorção óssea alveolar mandibular (IROAM);
- O índice panorâmico mandibular (IPM);
- E o padrão morfológico do córtex inferior mandibular (CIM).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Foi realizado um estudo transversal, comparativo, sob os paradigmas quantitativo e qualitativo.

### 4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo faz parte do projeto intitulado “Condições de Saúde Bucal em portadores de Hepatites Virais e Doença Hepática Crônica”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) (CAAE 32559414.7.00005577- ANEXO A).

### 4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra do grupo teste foi constituída por radiografias panorâmicas convencionais de 130 indivíduos integrantes da população do estudo supracitado, obtidas no período de 2003 a 2010. O grupo controle foi formado por radiografias panorâmicas digitais de um Serviço de Radiologia Odontológica, de indivíduos sem diagnóstico de doença hepática ou doenças que afetem o metabolismo ósseo, pareados por idade e sexo, na proporção de 1:1, obtidas em 2016. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de hepatopatia dos indivíduos do grupo teste; adequadas condições de interpretação das radiografias selecionadas; e ausência de lesões ósseas mandibulares.

### 4.4 COLETA E INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

#### 4.4.1 Digitalização das Radiografias Panorâmicas

As radiografias selecionadas para esse estudo do grupo teste foram digitalizadas de forma padronizada por um *scanner* de mesa com leitor de

transparência (HP Scanjet G4050, Hewlett Packard Company, Greeley, Colorado, EUA), com 600 dpi e 8 bits, e salvas no formato bmp, devidamente identificadas.

#### 4.4.2 Análise das Radiografias Panorâmicas

As radiografias panorâmicas foram analisadas duas vezes por um examinador experiente, em um monitor de tela plana *Super VGA*, de 15", no *software* ImageJ® 1.51j8 (Wayne Rasband National Institutes of Health, EUA). As medidas lineares foram realizadas nas imagens após calibração da régua eletrônica a partir de dimensões conhecidas. O avaliador pode utilizar recursos de magnificação da imagem e ajuste de brilho e contraste a fim de identificar as estruturas a serem avaliadas. Todas as medidas estimadas foram anotadas em fichas específicas.

Nessa análise foram observados os seguintes índices passíveis de serem relacionados com a densidade mineral óssea: Largura da Cortical Mandibular na região mental (LCM), Índice de Reabsorção Óssea Alveolar Mandibular (IROAM) e Índice Panorâmico Mandibular (IPM) (TAGUCHI et al., 1995) (Figura 1).

A LCM na região mental foi determinada medindo-se a largura do córtex mandibular abaixo do forame mental (C). O valor deste índice independe da atrofia do processo alveolar relacionada com perda dentária ou doença periodontal. Valores maiores que 4 mm são considerados normais (LEE et al., 2005).

O IROAM foi calculado dividindo-se a altura mandibular total (A) pela altura do centro do forame mental à borda inferior da mandíbula (B) para obter a razão A/B. Para este índice são considerados normais valores iguais ou maiores que 2 mm.

O IPM foi obtido pela razão entre a espessura da cortical óssea mandibular (C) e a distância do forame mental até a borda inferior da mandíbula (B). Medidas maiores ou iguais a 0,3 mm são consideradas normais (BENSON et al., 1991).

Todos esses índices foram medidos bilateralmente e então a média das duas medidas foi obtida.

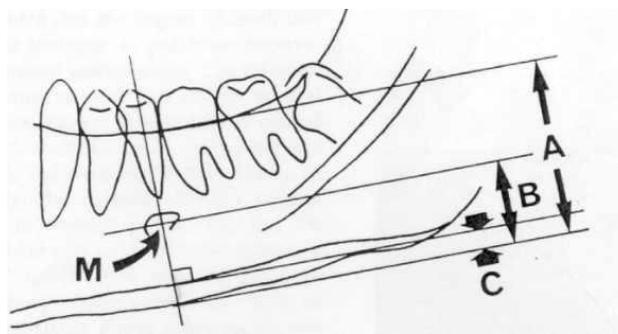


Figura 1: Diagrama da mandíbula ilustrando as medidas da LCM (C) e razão A/B nas reconstruções panorâmicas: M – forame mental; A – altura mandibular total; B- altura do centro do forame mental à borda inferior da mandíbula; C – largura cortical na região mental (modificado de Taguchi et al., 1995).

Foi avaliado também o padrão morfológico do Córtex Inferior Mandibular (CIM), distalmente ao forame mental em ambos os lados da mandíbula. Esse padrão foi morfológicamente classificado dentro dos três graus conforme a classificação de Klemetti (1994) e Klemetti e Kolmakow (1997) (Figura 2):

- Grau 1 ou córtex normal - a margem endosteal do córtex é plana e nítida em ambos os lados;

- Grau 2 ou córtex moderadamente erodido - a margem endosteal mostra defeitos semilunares (reabsorção lacunar) ou parece formar restos corticais endosteais (uma a três camadas); e

- Grau 3 ou córtex severamente erodido/poroso - a camada cortical forma restos corticais endosteais e é claramente porosa.

Para esta medida foi considerado o padrão morfológico mais avançado, comparando-se os dois lados da mandíbula.

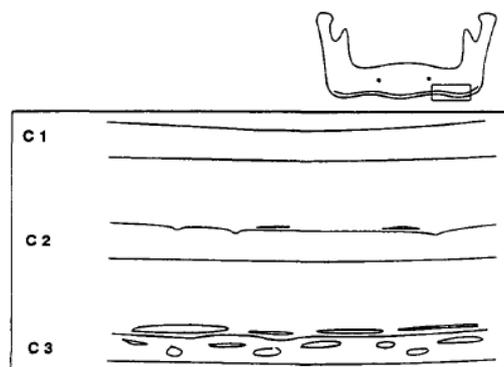


Figura 2: Diagrama do córtex mandibular ilustrando a classificação de Klemetti e Kolmakow – Grau 1 ou cortical normal; Grau 2 ou cortical moderadamente erodida; Grau 3 ou cortical severamente erodida/porosa (modificado de Klemetti e Kolmakow (1997)

Adicionalmente foram calculados o número total de dentes perdidos, assim como o número de pré-molares inferiores (PMI) perdidos, em todas as radiografias analisadas.

#### 4.5 ANÁLISE DOS DADOS

As medidas foram corrigidas de acordo com o fator de ampliação indicado pelo fabricante dos equipamentos radiográficos e para os índices LCM, IROAM e IPM foi calculada a média dos valores obtidos dos dois lados da mandíbula. Para o índice CIM foi selecionado o grau mais severo de reabsorção entre os dois lados da mandíbula. Os dados foram comparados nos dois grupos pelo teste t de Student para amostras pareadas.

A média da frequência do número de dentes perdidos e do número de PMI perdidos também foi calculado e comparado entre os grupos teste e controle, e também relacionados com a gravidade da doença pelo índice Child-Pugh, pelo teste t de Student.

Avaliou-se também a gravidade da doença pelo índice Child-Pugh (categorizados da seguinte forma: “A” e “B+C”) e os índices radiomorfométricos. Para esta avaliação, os resultados foram categorizados em “normal” ou “alterado”, com base nos valores referenciais de normalidade e comparados pelo teste do Qui quadrado; e ainda foram comparados os valores obtidos em cada grupo pelo teste t de Student para amostras pareadas.

Adicionalmente avaliou-se a associação dos índices radiomorfométricos com o sexo, idade (dicotomizados em maiores ou menores de 50 anos) e causa da DHC. Os dados foram comparados nos dois grupos pelo teste t de Student para amostras pareadas.

Para todas as análises foi adotada uma probabilidade de erro de 5%.

## 4 RESULTADOS

Neste estudo foram avaliadas 130 radiografias panorâmicas de pessoas com doença hepática na fila de transplante hepático, que constituíram o grupo teste, e outras 130 radiografias de pessoas que informaram não possuir doença hepática ou outra doença que interferisse no metabolismo ósseo, pareadas por sexo e idade na proporção de 1:1, que constituíram o grupo controle.

Tanto no grupo teste quanto no grupo controle, em relação ao sexo, foram avaliadas 31 (24%) pessoas do sexo feminino e 99 (76%) pessoas do sexo masculino. A média de idade da amostra foi  $49,6 \pm 10,8$  anos, sendo as principais causas de DHC nas pessoas do grupo teste a hepatite C (55 casos – 42%), seguida da DAF (38 casos – 29%), como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Frequência da causa que determinou a indicação para o transplante hepático no grupo teste

Indicação primária	n (%)
VHC	55 (42)
DAF	38 (29)
Cirrose criptogênica	18 (14)
VHB	4 (3)
Doença autoimune do fígado	4 (3)
Carcinoma hepatocelular	4 (3)
Síndrome de Budd-Chiari	3 (2)
Doença de Niemann-Pick	2 (2)
Doença de Caroli	1 (1)
Cirrose biliar secundária	1 (1)

Em análise preliminar dos índices radiomorfométricos entre os grupos teste e controle, foi observada diferença significativa apenas para o índice CIM, como visto na Tabela 2.

Tabela 2: Média e desvio-padrão dos valores dos índices LCM, IROAM, IPM e CIM, entre os grupos teste e controle

Índice	Grupo teste	DP	Grupo controle	DP	Valor de p
LCM	3,65	0,70	3,65	0,74	0,93
IROAM	2,27	0,38	2,32	0,29	0,17
IPM	0,33	0,72	0,32	0,08	0,49
CIM	1,85	0,47	1,66	0,48	0,002*

\*diferença estatística

Quando se comparou a gradação do índice CIM entre os dois grupos, observou-se que no grupo teste houve uma quantidade significativamente maior de indivíduos com graus 2 e 3 ( $p < 0,05$ ), como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Número de indivíduos dos grupos teste e controle de acordo com o padrão morfológico do CIM

Índice CIM	Grupo teste (n / %)	Grupo controle (n / %)	Valor de p
Grau 1	26 (20%)	44 (34%)	<0,05*
Graus 2 e 3	104 (80%)	86 (66%)	

\*diferença estatística

Quanto ao índice IROAM, sabendo-se de sua forte dependência em relação à perda dentária na região de pré-molares inferiores, avaliou-se a frequência desta perda, assim como a perda dentária total, encontrando-se uma diferença significativa entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4: Média da frequência de dentes perdidos dos grupos teste e controle

Perda dentária	Grupo teste (%)	Grupo controle (%)	Valor de p
PMI	1,19 (3,7%)	0,54 (1,7%)	0,000*
Total	10,83 (34%)	4,64 (14,5%)	0,000*

\*diferença estatística

Em seguida foi avaliada a relação entre a alteração dos índices radiomorfométricos e o grau de comprometimento hepático, de acordo com o escore Child-Pugh. Não foi encontrada associação entre as variáveis para os índices LCM, IROAM e IPM ( $p > 0,05$ ). Porém para o índice CIM, observou-se que uma alteração

deste índice está relacionada aos graus mais severos no escore Child-Pugh ( $p < 0,05$ ), como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5: Correlação entre os índices radiomorfométricos e o escore Child-Pugh

Índice	Child-Pugh A (n / %)	Child-Pugh B e C (n / %)	Valor de p
LCM alterado	16 (20%)	65 (80%)	$p > 0,05$
LCM normal	7 (24%)	22 (76%)	
IROAM alterado	7 (33%)	14 (67%)	$p > 0,05$
IROAM normal	16 (18%)	73 (82%)	
IPM alterado	7 (16%)	36 (84%)	$p > 0,05$
IPM normal	16 (24%)	51 (76%)	
CIM alterado	15 (17%)	74 (83%)	$p < 0,05^*$
CIM normal	8 (38%)	13 (62%)	

\*diferença estatística

Ao se estratificar a gravidade da doença hepática, avaliou-se inicialmente a relação dos índices radiomorfométricos com o Child A, não sendo encontrada diferença significativa entre os grupos. A mesma avaliação agrupando-se os casos de Child B e C, mostrou diferença significativa para o índice CIM ( $p = 0,02$ ), como mostrado na Tabela 6.

Tabela 6: Média do escore entre a gravidade da doença hepática e os índices radiomorfométricos

Gravidade da doença	Índice	Grupo	Média do escore	Valor de p
Child A	LCM	Teste	3,68	0,84
		Controle	3,71	
	IROAM	Teste	2,20	0,15
		Controle	2,30	
	IPM	Teste	0,32	0,75
		Controle	0,32	
CIM	Teste	1,84	0,35	
	Controle	1,74		
Child B e C	LCM	Teste	3,64	0,79
		Controle	3,61	
	IROAM	Teste	2,30	0,49
		Controle	2,34	
	IPM	Teste	0,33	0,53
		Controle	0,32	
CIM	Teste	1,86	0,002*	
	Controle	1,62		

\*diferença estatística

Avaliando-se a quantidade de dentes perdidos em relação ao grau de comprometimento hepático, de acordo com o escore Child-Pugh, observou-se diferença significativa para todas as gradações do escore Child-Pugh (Tabela 7).

Tabela 7: Correlação entre a gravidade da doença hepática e a média do número de dentes perdidos nos grupos teste e controle

Gravidade da doença	Grupo		Média de dentes perdidos	Valor de p
Child A	PMI	Grupo teste	1,19	0,000*
		Grupo controle	0,49	
	Total	Grupo teste	11,16	0,000*
		Grupo controle	4,65	
Child B e C	PMI	Grupo teste	1,20	0,000*
		Grupo controle	0,56	
	Total	Grupo teste	10,67	0,001*
		Grupo controle	4,63	

\*diferença estatística

Avaliando-se os achados dos índices radiomorfométricos, em relação ao sexo, observou-se para o sexo feminino não existir diferença estatística entre os grupos. Porém para o sexo masculino, houve diferença no índice CIM (Tabela 8).

Tabela 8: Correlação entre o sexo e os índices radiomorfométricos dos grupos teste e controle

Sexo	Índice	Grupo	Média do escore	Valor de p
Feminino (n=31)	LCM	Grupo teste	3,50	0,26
		Grupo controle	3,73	
	IROAM	Grupo teste	2,37	0,63
		Grupo controle	2,32	
	IPM	Grupo teste	0,35	0,56
		Grupo controle	0,34	
CIM	Grupo teste	1,74	0,81	
	Grupo controle	1,71		
Masculino (n=99)	LCM	Grupo teste	3,70	0,40
		Grupo controle	3,62	
	IROAM	Grupo teste	2,23	0,06
		Grupo controle	2,32	
	IPM	Grupo teste	0,32	0,65
		Grupo controle	0,31	
CIM	Grupo teste	1,88	0,000*	
	Grupo controle	1,65		

\*diferença estatística

Ao se avaliar os achados dos índices radiomorfométricos, em relação à idade, estratificada em pessoas com mais ou com menos de 50 anos de idade, observou-se para as pessoas com até 50 anos diferença estatística para o índice LCM. Para as pessoas com mais de 50 anos, houve diferença significativa entre os grupos teste e controle para os índices LCM, IPM e CIM, como mostrado na Tabela 9.

Tabela 9: Correlação entre idade e os índices radiomorfométricos dos grupos teste e controle

Idade	Índice	Grupo	Média do escore	Valor de p
Até 50 anos (n=59)	LCM	Grupo teste	3,49	0,04*
		Grupo controle	3,77	
	IROAM	Grupo teste	2,33	0,97
		Grupo controle	2,33	
	IPM	Grupo teste	0,31	0,14
		Grupo controle	0,33	
	CIM	Grupo teste	1,76	0,37
		Grupo controle	1,68	
Mais de 50 anos (n=71)	LCM	Grupo teste	3,79	0,03*
		Grupo controle	3,54	
	IROAM	Grupo teste	2,22	0,07
		Grupo controle	2,32	
	IPM	Grupo teste	0,34	0,01*
		Grupo controle	0,31	
	CIM	Grupo teste	1,92	0,000*
		Grupo controle	1,65	

\*diferença estatística

Também foi avaliada a relação dos índices radiomorfométricos entre os grupos teste e controle, de acordo com a doença hepática (hepatite C, DAF ou outras doenças), sendo encontrada diferença nos índices IPM e CIM para as pessoas com hepatite C, e no CIM para as pessoas com DAF, conforme mostrado na Tabela 10.

Tabela 10: Relação entre as causas da doença hepática (hepatite C, DAF ou outras doenças) e o os índices radiomorfométricos

Doença hepática	Índice	Grupo	Média do escore	Valor de p
Hepatite C (n=55)	LCM	Grupo teste	3,78	0,19
		Grupo controle	3,58	
	IROAM	Grupo teste	2,30	0,60
		Grupo controle	2,33	
	IPM	Grupo teste	0,34	0,03*
		Grupo controle	0,31	
	CIM	Grupo teste	1,91	0,006*
		Grupo controle	1,67	
DAF (n=38)	LCM	Grupo teste	3,44	0,11
		Grupo controle	3,66	
	IROAM	Grupo teste	2,23	0,60
		Grupo controle	2,27	
	IPM	Grupo teste	0,30	0,38
		Grupo controle	0,32	
	CIM	Grupo teste	1,87	0,02*
		Grupo controle	1,61	
Outras doenças (n=37)	LCM	Grupo teste	3,69	0,76
		Grupo controle	3,74	
	IROAM	Grupo teste	2,25	0,16
		Grupo controle	2,37	
	IPM	Grupo teste	0,33	0,56
		Grupo controle	0,34	
	CIM	Grupo teste	1,73	0,82
		Grupo controle	1,70	

\*diferença estatística



## 6 DISCUSSÃO

A mandíbula, assim como outros ossos do corpo, pode ser afetada por doenças sistêmicas ou tratamento médico, bem como por doença óssea local que pode resultar em perda óssea e perda de dentes (GOVINDRAJU e CHANDRA, 2014). Diversos estudos têm observado a perda óssea da mandíbula em pessoas com alterações renais, celíacos, mulheres pós menopausa, mas pouco se discute sobre a perda óssea em pessoas com alterações hepáticas (OTHMAN et al., 2010; TAGUCHI et al., 1995).

Esse é o primeiro estudo na literatura pesquisada que avalia alterações ósseas na mandíbula em pessoas que estão na lista de transplante hepático. Em pessoas com doenças hepáticas os principais pontos estudados relacionados às alterações bucais têm sido sobre as alterações hemostáticas, o risco de infecção, redução do fluxo salivar e periodontite (ABERG et al., 2014; LINS e BASTOS, 2014; HAN et al., 2016; HASEGAWA et al., 2015). Essas alterações são relevantes para o atendimento odontológico e por isso protocolos vêm sendo criados para orientar o manejo odontológico desses indivíduos, principalmente daqueles que irão necessitar de transplante hepático (RADMAND et al., 2013; LINS e BASTOS, 2014).

Porém, além desses problemas, a osteoporose e a osteopenia podem estar associadas à doença hepática, sendo essas alterações ósseas denominadas de osteodistrofia hepática. A prevalência exata da osteodistrofia hepática é desconhecida, mas, de acordo com estudos, ela varia entre 20% e 50% dos indivíduos com alterações hepáticas (LÓPEZ-LARRAMONA et al., 2011). A sua etiologia é multifatorial e pode variar de acordo com a origem da doença do fígado, sendo que os principais fatores de risco associados são a colestase crônica e a cirrose avançada. A osteodistrofia envolve a deterioração da qualidade de vida do indivíduo, afetando o seu prognóstico a longo prazo. Por isso, recomenda-se que pessoas com doença hepática devem ser avaliadas em relação ao metabolismo ósseo e a fatores de risco para a perda óssea. Um diagnóstico precoce da osteodistrofia é essencial para corrigir fatores de risco reversíveis que predispõem a perda de massa óssea (LÓPEZ-LARRAMONA et al., 2011; GATTA et al., 2014).

Em relação às alterações ósseas encontradas neste perfil de indivíduos, foi encontrado apenas um estudo que avaliou a perda óssea através da avaliação dos

índices radiomorfométricos, que foi o estudo de Oettinger-Barak et al. (2002). Esse estudo avaliou, através da análise de radiografias panorâmicas, o efeito da cirrose hepática, do transplante e imunossupressão na perda óssea alveolar. Como resultados os autores encontraram que a perda óssea foi significativamente maior nos indivíduos pós-transplantados quando comparado ao controle, no entanto, no grupo da cirrose hepática aguardando a realização do transplante, observou-se uma perda óssea significativamente maior quando comparado ao grupo pós-transplantado e ao controle. Além disso, a perda óssea alveolar mostrou uma tendência de correlação negativa com a duração da imunossupressão após o transplante hepático, concluindo que a restauração das funções hepáticas após o transplante parece ter o potencial de reverter algumas dessas alterações radiográficas. Tais resultados concordam com o presente estudo, onde foi possível observar uma maior perda óssea nos pacientes com doença hepática, antes do transplante, como detalhado mais adiante.

Dentre os achados do presente estudo, observou-se uma maior prevalência de pessoas na fila de transplante hepático do sexo masculino. No estudo de Santos et al. (2012) também foi possível observar que a maior parte dos indivíduos com doença hepática eram do sexo masculino.

Em relação a etiologia da doença hepática, observou-se uma maior prevalência de indivíduos com hepatite C e DAF, seguida da cirrose criptogênica. Esses achados estão de acordo com a literatura, onde as principais causas da doença hepática crônica são a infecção pelo vírus C da hepatite e o uso abusivo de álcool (HASEGAWA et al., 2015; AGUIAR et al., 2016). De acordo, com os dados divulgados pelo *Organ Procurement and Transplantation Network*, um total de 5.805 transplantes de fígado em adultos foram realizados nos Estados Unidos em 2011, onde a Hepatite C apareceu como a causa mais frequente com 23,5% e a cirrose alcoólica, em segundo, com 17,6% (KIM et al., 2011).

Estudos realizados na avaliação da perda óssea do osso mandibular revelaram existir uma relação entre a osteoporose e perda óssea dos maxilares. Essa perda óssea pode ser detectada por diversos exames e testes que são bastante precisos para o diagnóstico, no entanto, mais onerosos. A utilização da radiografia panorâmica para avaliação dos índices radiomorfométricos para a mensuração da perda óssea e osteoporose já tem sido consagrado na literatura (TAGUCHI et al., 1995). Por isso, a radiografia panorâmica surge como uma opção

para complementar a triagem para avaliação da osteoporose, visto que é um método simples, barato e bastante utilizado na prática odontológica (GOVINDRAJU e CHANDRA, 2014; AKSHITA e ASHA, 2017).

No presente estudo foram avaliadas radiografias panorâmicas de indivíduos na lista de transplante hepático, solicitadas à época para complementar a avaliação dentária e periodontal desses indivíduos que seriam submetidos a tratamento odontológico previamente ao transplante (LINS et al., 2011). Tais radiografias constituíram-se aqui no elemento a ser estudado, a fim de detectar possíveis perdas ósseas associadas à doença hepática.

Na literatura diversos índices radiomorfométricos têm sido utilizados para avaliar as alterações ósseas, dentre eles estão a LCM, CIM, IPM e o IROAM. De acordo com Akshita e Asha (2017) esses índices têm demonstrado que as análises radiomorfométricas tem uma ótima confiabilidade e reprodutibilidade para avaliação de alterações ósseas, como a osteoporose.

A LCM é uma medida realizada abaixo do forame mentual e é o local que muitas vezes avaliado por ser mais preciso e representar o estado ósseo verdadeiro (AKSHITA e ASHA, 2017). Acredita-se que a porção cortical da mandíbula geralmente esteja mais relacionada à perda óssea sistêmica do que a parte trabecular ou a altura restante do processo alveolar (KLEMETTI e VAINIO, 1993). De acordo com uma revisão sistemática realizada por Calciolari et al. (2015), a LCM foi considerada como um índice útil para excluir alto risco de baixa densidade mineral óssea, uma vez que em 90% dos casos, indivíduos com uma largura cortical maior que 4 mm apresentam uma densidade mineral óssea normal. De acordo com um estudo multicêntrico realizado por Devlin et al. (2007), a LCM teve uma relação mais forte e positiva com a osteoporose, assim como no estudo de Bajoria et al. (2015).

No presente estudo, não foi possível observar diferença estatística nos valores da LCM do grupo teste e controle, com uma média de 3,65 tanto para o grupo teste quanto para o controle, sendo esse um valor inferior ao valor considerado normal (>4mm). Esses achados corroboram com o estudo de Akshita e Asha (2017), que também não encontrou diferença estatística em relação a LCM quando avaliado a osteoporose em mulheres pós-menopausa. Um fator que pode ter contribuído para as variações nas medidas da largura cortical pode ter sido a escolha do ponto de medição ao longo do córtex ou na determinação perceptiva do

nível em que a LCM foi medida. Em relação aos valores alterados, um fator que pode ter contribuído é a média de idade dos indivíduos estudados, visto que a média de idade do estudo foi de  $49,6 \pm 10,8$ , e por isso uma alteração da largura da cortical mandibular em pessoas mais velhas pode ser observada. De acordo com os achados do presente trabalho, observou-se diferença estatística entre a idade e o LCM, onde indivíduos com doença hepática com menos de 50 anos apresentaram uma média de 3,49 ( $p < 0,04$ ), e indivíduos com mais de 50 anos apresentaram uma média de 3,79 ( $p < 0,03$ ). Isto parece indicar que em indivíduos mais velhos, outros fatores como a própria osteoporose podem interferir na perda óssea. Em indivíduos com menos de 50 anos, a doença hepática revelou-se como a provável causa dos menores valores de LCM.

No estudo de Klemetti e Kolmakow (1991), a medida qualitativa do CIM baseou-se na espessura e padrão de reabsorção intracortical do córtex mandibular, que foi detectado em radiografias panorâmicas e foi útil para identificar osteoporose ou perda da densidade óssea não diagnosticada. Taguchi et al. (2003), Devlin et al. (2007), demonstraram que o CIM poderia ser usado como indicador de baixa densidade óssea esquelética. De acordo com os achados do presente estudo, o CIM foi um índice confiável para avaliar alteração óssea. No grupo teste, quando avaliado o CIM observou-se um maior número de pessoas com graus 2 e 3 com diferença estatisticamente significativa. Este índice também está associado à gravidade da doença hepática, ao sexo masculino, a indivíduos com mais de 50 anos e à infecção pela hepatite C e DAF.

Em relação a idade e avaliação do CIM, uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,000$ ) foi encontrada entre os indivíduos com doença hepática com mais de 50 anos (CIM 1,92) e o grupo controle (CIM 1,65). Esse achado corrobora com o estudo de Govindraju e Chandra (2014), que comparou o CIM com a idade dos indivíduos estudados e observou um menor grau nos indivíduos mais jovens, e a medida que a idade aumentava o número de indivíduos com os graus 2 e 3 aumentava. Com isso, os autores consideraram que o CIM é um índice confiável para avaliação da perda óssea e pode ser útil na predição da ocorrência de osteoporose em indivíduos. De acordo com Gulsahi et al. (2008), indivíduos com grau 3 devem ser considerados indivíduos de alto risco para osteoporose, independentemente da idade e sexo.

Em relação as causas da doença hepática, o CIM no presente estudo apresentou diferença estatística nos indivíduos com hepatite C e DAF. Quando comparado os índices com a classificação Child-Pugh foi possível observar que apenas o CIM apresentou diferença estatisticamente significativa, onde os graus 2 e 3 foram encontrados, demonstrando que quanto mais grave o estado da doença hepática maior alteração do CIM. Este fato, corrobora com a literatura onde é possível observar um maior risco de osteoporose nas pessoas com doença hepática grave (HANDZLIK-ORLIK et al., 2016). De acordo com a literatura, o vírus C da hepatite e o alcoolismo estão entre as principais causas de alterações ósseas em indivíduos com doença hepática (GUARINO et al., 2016) e por isso, pode-se presumir que exista uma maior alteração na cortical óssea mandibular desses indivíduos.

Na revisão sistemática de Calciolari et al. (2015), vinte e sete estudos consideraram o CIM como uma ferramenta para a predição de densidade mineral óssea reduzida. Além disso, a presença de qualquer tipo de erosão cortical pode ser considerada um indicador útil da perda óssea, uma vez que em aproximadamente 80% dos casos estão associados a pelo menos osteopenia.

De acordo com o estudo de Camargo et al. (2016), que avaliou a precisão, sensibilidade e especificidade dos índices radiomorfométricos de 68 mulheres para avaliar a baixa densidade óssea, foi possível observar que o CIM apresentou alta sensibilidade e média especificidade, enquanto que a LCM apresentou média sensibilidade e alta especificidade para o rastreamento da perda óssea. De acordo com os autores, nenhum desses métodos pode ser considerado preciso e confiável o suficiente para ser usado unicamente no diagnóstico final de osteoporose, mas sugerem que é possível obter evidências do padrão ósseo trabecular avaliando imagens radiográficas panorâmicas. De acordo com Devlin et al. (2007), não foi possível observar nenhum benefício ao associar à combinação da LCM e do CIM para detectar a osteoporose.

O IPM é uma medida dada pela relação entre a espessura do osso cortical mandibular e a distância entre o forame mental ao osso cortical inferior mandibular. A avaliação do índice mandibular panorâmico é um método radiomorfométrico que foi apresentado por Benson et al. (1991). É parcialmente baseado no método Wical e Swoope (1974), que é uma teoria da correlação da reabsorção do rebordo residual com a altura mandibular, abaixo da borda inferior do forame mental. Eles sugeriram

que, apesar da reabsorção óssea alveolar vista acima do forame, a distância do forame para a borda inferior da mandíbula permaneceu relativamente constante ao longo da vida. O IPM avalia a espessura cortical que foi normalizada para o tamanho mandibular, o que poderia ser usado para avaliação da perda óssea local (GOVINDRAJU e CHANDRA, 2014).

No presente estudo, não foi possível observar diferença estatisticamente significativa em relação ao IPM e os indivíduos com alterações hepáticas. Esses resultados foram de acordo com Akshita e Asha (2017), onde não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Apenas quando comparou a idade e o IPM observou-se significância estatística, onde homens com mais de 50 anos e com alteração hepática apresentaram uma média do IPM de 0,31 no grupo controle e 0,34 no grupo teste ( $p < 0,003$ ). No estudo de Bajoria et al. (2015), que avaliou os índices radiomorfométricos e buscou achar uma relação entre idade e sexo, o IPM médio em indivíduos mais jovens foi de 0,69, enquanto que em indivíduos mais velhos foi de 0,64, observando uma diminuição do índice com o aumento da idade. Quando comparado ao presente estudo, observa-se uma média menor, demonstrando que existe uma perda óssea local maior, considerando os valores absolutos e o valor considerado normal ( $>0,3\text{mm}$ ).

As medidas do IPM são dependentes da identificação de forames mentuais e por isso, a dificuldade na avaliação do IPM pode ser atribuída a uma incapacidade de identificar as bordas do forame mental de forma adequada. No estudo de Kwon et al. (2017), quatro observadores avaliaram o IPM de 300 radiografias panorâmicas, e observou-se que este índice possui um uso limitado quando a margem do forame não estiver clara. Por sua vez, a LCM, um parâmetro usado para determinar o IPM, apresentou menos limitações para fazer as medições do que as encontradas com o forame mental e a espessura (KWON et al, 2017).

O IROAM é um índice que analisa a perda óssea mandibular e está associado a presença ou não de dentes. De acordo com o estudo Ishii et al. (2005), que avaliou o IROAM na osteoporose de mulheres pós-menopausa, de acordo com seus resultados o IROAM pode não ser uma ferramenta de triagem precisa para detectar a osteoporose, mesmo que este índice seja significativamente associado à perda óssea esquelética em algumas populações. Já no estudo de Passos et al. (2012), o IROAM apresentou especificidade, no entanto, não diferiram significativamente entre os grupos com densidade óssea normal e aqueles com

osteoporose ou osteopenia. No presente estudo em relação ao IROAM não foi possível observar diferença estatisticamente significativa quando comparado o grupo teste e controle.

Quando avaliado a perda de dentes nos indivíduos estudados, pode-se observar uma diferença significativa entre o número de dentes perdidos do grupo teste e controle, com uma média de 10,83 e 4,64 ( $p < 0,000$ ), respectivamente. Já em relação a perda de dentes na região dos PMI, que é uma região que interfere na avaliação dos índices radiomorfométricos, observou-se uma média de 1,19 para o grupo teste e 0,54 para o grupo controle ( $p < 0,000$ ). Então, embora o grupo teste tenha uma maior perda dentária, esse índice não sofreu modificação equivalente.

Em relação a perda dentária e o grau da doença hepática observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste e controle, com uma perda maior de dentes total e na região do PMI no grupo teste. A perda dentária está associada a doença periodontal e de acordo com a literatura, indivíduos com doença hepática apresentam uma maior prevalência de doença periodontal. Em uma revisão sistemática realizada por Gronkjaer et al. (2015), notou-se que existem evidências entre a doença periodontal e a cirrose hepática, em particular devido à falta de saúde bucal. No presente estudo não foram avaliadas as condições socioeconômicas nem o estado periodontal dos pacientes dos grupos teste e controle, o que dificulta qualquer inferência mais robusta.

No estudo de Helenius-Hietala et al. (2012), pessoas com doença hepática pré-transplantadas apresentaram um elevado número de focos de infecção dentária, além disso a etiologia da doença hepática foi fortemente associada ao estado de saúde bucal e também à gravidade da doença pareceu refletir em uma condição bucal pior. Já no estudo de Lins et al. (2011), um estudo prospectivo realizado no período de 2003 a 2010, que avaliou o perfil de saúde bucal de indivíduos com DHC e na lista de espera para o transplante, observou-se uma alta frequência de doença periodontal avançada e saúde bucal insatisfatória. Além disso, dos 131 indivíduos avaliados, 110 realizaram tratamento odontológico, sendo possível observar, nesses indivíduos uma redução da morbimortalidade independente do grau da doença hepática.

Lins et al. (2017) realizaram um estudo transversal em 116 indivíduos com DHC, sendo que desses 29 estavam aguardando o transplante hepático e 87 sob monitoramento em um Serviço de Gastrenterologia. Neste estudo foram avaliados o

estado de saúde bucal dos indivíduos e a qualidade de vida relacionada à saúde. Como resultados, indivíduos que estavam aguardando o transplante apresentaram uma pior qualidade de vida do que aqueles que não aguardavam o transplante, principalmente nos indicadores de saúde física. Além disso, observou-se um maior grau de periodontite nos indivíduos que aguardavam o transplante. Diante do exposto, observa-se a importância do diagnóstico precoce da doença hepática no intuito de reduzir os danos causados à saúde das pessoas com DHC. É possível constatar também a necessidade do encaminhamento odontológico para avaliação e tratamento o mais breve possível, no intuito de reduzir infecções, avaliar a presença de perda óssea e outras alterações bucais, diminuindo assim, o risco de lesões causadas por uma saúde bucal insatisfatória.

Quanto ao tratamento analítico dos índices morfométricos, deve-se notar que os pontos de corte que melhor diferenciaram indivíduos com osteoporose ou osteopenia daqueles com densidade óssea normal foram utilizados na validação e foram determinados com base na literatura (LEE et al., 2005; KLEMETTI e VAINIO, 1993). Valores inferiores aos do ponto de corte podem servir como critérios para encaminhar os indivíduos para o exame densitométrico, contribuindo assim como medidas preventivas e de controle para as alterações ósseas relacionadas aos indivíduos com doença hepática.

Embora tenham sido realizados cuidados metodológicos na realização deste estudo, na tentativa de diminuir os possíveis vieses, os avanços e limites precisam ser apresentados. O presente estudo tem como principal limitação a seleção do grupo controle, visto que as radiografias selecionadas foram coletadas de uma base de dados de um Serviço de Radiologia Odontológica e por isso não é possível saber se os indivíduos selecionados possuíam algum fator de risco para a perda óssea.

Outra limitação do estudo foi a seleção das radiografias do grupo teste que foram analógicas, enquanto que as radiografias do controle foram digitais, o que pode ter influenciado na medida final dos índices. De acordo com Govindraju e Chandra (2014), as radiografias digitais revelaram ser mais precisas na análise dos índices radiomorfométricos. As medidas lineares tomadas em radiografias panorâmicas compartilham limitações principalmente relacionadas à ampliação desigual e distorção geométrica. Além das diferenças nos parâmetros de exposição e configurações entre diferentes equipamentos, o mesmo equipamento pode produzir uma ampliação diferente em relação à posição do indivíduo, e a ampliação

também pode mudar entre diferentes partes da mesma radiografia (CALCIOLARI et al., 2015), no entanto, as ampliações informadas pelos fabricantes dos aparelhos panorâmicos foram subtraídas dos índices para uma maior reprodutibilidade do valor final.

Uma outra limitação do estudo foi que os níveis socioeconômicos dos grupos não foram analisados e, portanto, não é possível avaliar se a perda dentária foi influenciada por esse fator. Outros estudos são necessários com metodologia mais rigorosa para avaliar as evidências encontradas com mais detalhes.

E assim, de tudo quanto foi exposto, os resultados do presente estudo sugerem que pessoas com doença hepática e que estão à espera do transplante hepático tendem a ter uma maior perda óssea, detectável em radiografias panorâmicas. Dessa forma, observa-se que a radiografia panorâmica é uma ferramenta importante e complementar na Odontologia, e deve ser incluída como procedimento de rotina em exames odontológicos de indivíduos com doença hepática.

## **7 CONCLUSÕES**

Os resultados do presente estudo demonstram que indivíduos com doença hepática na fila de transplante hepático apresentam significativamente escores mais altos do padrão morfológico do CIM, indicando perda óssea.

Adicionalmente esse índice demonstrou-se um bom indicador de perda óssea em indivíduos com doença hepática mais grave, de acordo com o escore Child-Pugh; do sexo masculino; com mais de 50 anos e portadores de hepatite C ou DAF.

## REFERÊNCIAS

- ABERG, F.; MÄKISALO, H.; HÖCKERSTEDT, K.; ISONIEMI, H. Infectious complications more than 1 year after liver transplantation: a 3-decade nationwide experience. *Am J Transplant*, v. 11, n. 2, p. 287-95, 2011.
- AGUIAR, M.I.S.; BRAGA, V.A.B.; ALMEIDA, P.C.; GARCIA, J.H.P.; LIMA, C.A. Gravidade da doença hepática e qualidade de vida no transplante de fígado. *Acta Paul Enferm*, v. 29, n. 1, p. 107-14, 2016.
- AHMAD, A.; FURUTA, M.; SHINAGAWA, T.; TAKEUCHI, K.; TAKESHITA, T.; SHIMAZAKI, Y, YAMASHITA Y. Association of periodontal status with liver abnormalities and metabolic syndrome. *J of Oral Sci*, v. 57, n. 4, p. 335-343, 2015.
- AKAMATSU, N.; SUGAWARA, Y.; KOKUDO, N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable & rare diseases resear*, v. 4, n. 1, p. 24-32, 2015.
- AKSHITA, D.; ASHA, V. Reliability of panoramic radiographic indices in identifying osteoporosis among postmenopausal women. *J of Oral and Maxillofacial Radiol*, v. 5, n. 2, p. 35, 2017.
- ANGERMAYR, B.; CEJNA M.; KARNEL, F.; GSCHWANTLER, M.; KOENIG, F.; PIDLICH, J.; SCHMID, M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, v. 52, n. 6, p. 879-885, 2016.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Registro Brasileiro De Transplantes. Jan/Mar, 2016.
- BAJORIA, A.; ASHA, M.; KAMATH, G.; BABSHET, M.; PATIL, P. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph—A Screening Tool. *The Open Dentistry J*, v. 9, p. 303, 2015.
- BANIHASHEMRAD, S.A.; SHIRDEL, A.; PAKRO S. Evaluation of the relationship between periodontal parameters and liver cirrhosis. *J of Periodont & Implant Dentistry*, v. 1, n.1, p. 28-30, 2009.
- BARAK, S.; MACHTEI, E.E.; OETTINGER-BARAK, O.; PELED, M.; ARDEKIAN, L.; LAUFER, D.; BARUCH Y. Alveolar bone height in patients after liver transplantation. In Transplantation proceedings. *Elsevier*, v. 32, n. 4, p. 718-720, 2000.
- BENSON, B.W.; PRIHODA, T.J.; GLASS, B.J. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, v. 71, n. 3, p. 349-356, 1991.
- BITTENCOURT, P.L. Patogênese da cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 76, n. 2, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. Brasília, 2008.

CALCIOLARI, E.; DONOS, N.; PARK, J.; PETRIE, A.; MARDAS, N. Panoramic measures for oral bone mass in detecting osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J of Dental Research*, v. 94, n. 3, p. 17S-27S, 2015.

CAMARGO, A; CORTES, A.; AOKI, E.; BALADI, M.; ARITA, E. Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. *Brazilian J of Oral Scienc*, v. 15, n. 2, p. 131-136, 2016.

CASTRO-E-SILVA JÚNIOR, O.D.; SANKARANKUTTY, A.K.; OLIVEIRA, G.R.D.; PACHECO, E; RAMALHO, F.S.; SASSO, K.D. Transplante de fígado: indicação e sobrevida, 2002.

COLLIER, J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*, v. 46, n. 4, p. 1271-1278, 2007.

DEVLIN, H.; KARAYIANNI, K.; MITSEA, A.; JACOBS, R.; LINDH, C.; VAN DER STELT, P.; HORNER, K. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and Endodontol*, v. 104, n. 6, p. 821-828, 2007.

FURTADO, A.; SANTOS, A.; ZEITUNE, J.; SOARES, E. Osteodistrofia hepática. *GED gastroenterol. endosc. dig*, v. 29, n. 4, p. 126-135, 2010.

GATTA, A.; VERARDO A.; DI PASCOLI, M.; GIANNINI, S.; BOLOGNESI, M. Hapat osteodyst. *Clin Cases in Mineral and Bone Metabol*, v. 11, n. 3, p. 185, 2014.

GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION, 2015. Disponível em <http://www.transplant-observatory.org/pages/Facts.aspx>.

GOVINDRAJU, P.; CHANDRA, P. Radiomorphometric indices of the mandible—an indicator of osteoporosis. *J Of Clinic And Diagnost Research*, v. 8, p. 3, p. 195, 2014.

GRAHAM, J. Detecting low bone mineral density from dental radiographs: a mini-review. *Clinic Cases in Mineral and Bone Metabol*, v. 12, n. 2, p. 178, 2015.

GRØNKJÆR, L.L. Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review. *SAGE open medicine*, v. 3, 2015.

GUARINO, M.; LOPERTO, I.; CAMERA, S.; COSSIGA, V.; DI SOMMA, C.; COLAO, A. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteop Internat*, v. 27, n. 6, p. 1967-1977, 2016.

GUICHELAAR, M.M.; KENDALL, R.; MALINCHOC, M.; HAY, J.E. Bone mineral density before and after OLT: Long-term follow-up and predictive factors. *Liver transplantation*, v. 12, n. 9, p. 1390-1402, 2006.

GULSAHI, A.; YUZUGULLU, B.; IMIRALIOGLU, P.; GENÇ, Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofac Radiol*, v. 37, p. 288-92, 2008.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Textbook of Medical Physiology. 12ed. Editora Saunders: Philadelphia; 2010.

HAN, P.; SUN, D.; YANG, J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomedical report*, v. 5, n. 3, p. 267-276, 2016.

HANDZLIK-ORLIK, G.; HOLECKI, M.; WILCZYŃSKI, K.; DUŁAWA, J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, v. 7, n. 3, p. 128-135, 2016.

HASEGAWA, R.J.; DI PROFIO, B.; INOUE, G.; ABREU, I.S.; MARUI, V.C. Avaliação da condição periodontal de pacientes com hepatopatia. *Braz J Periodontol*, v. 25, n. 4, p. 24-29, 2015.

HELENIUS-HIETALA, J.; MEURMAN, J. H.; HÖCKERSTEDT, K.; LINDQVIST, C.; ISONIEMI, H. Effect of the aetiology and severity of liver disease on oral health and dental treatment prior to transplantation. *Transplant Internat*, v. 25, n. 2, p. 158-165, 2012.

ISHII, K.; TAGUCHI, A.; NAKAMOTO, T.; OHTSUKA, M.; SUTTHIPRAPAPORN, P. Diagnostic efficacy of alveolar bone loss of the mandible for identifying postmenopausal women with femoral osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiol*, v. 36, n. 1, p. 28-33, 2007.

KIM, W.; STOCK, P.; SMITH, J.; HEIMBACH, J.; SKEANS, M. OPTN/SRTR 2011 annual data report: liver. *American J of Transpl*, v. 13, n. s1, p. 73-102, 2013.

KLEMETTI, E.; KOLMAKOW, S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofacial Radiol*, v. 26, n. 1, p. 22-25, 1991.

KLEMETTI, E.; VAINIO, P. Effect of bone mineral density in skeleton and mandible on extraction of teeth and clinical alveolar height. *J Prosthet Dent*, v. 70, p. 21-25, 1993.

KWON, A.; HUH, K.; YI, W.; LEE, S.; CHOI, S. et al. Is the panoramic mandibular index useful for bone quality evaluation? *Imaging science in dentistry*, v. 47, n. 2, p. 87-92, 2017.

LEE K.; TAGUCHI A.; ISHII K.; SUEI, Y.; FUJITA, M.; NAKAMOTO, T. Visual assessment of the mandibular cortex on panoramic radiographs to identify postmenopausal women with low bone mineral densities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 100, n. 2, p. 226-231, 2005.

LESLIE, W.D.; BERNSTEIN, C.N.; LEBOFF, M.S. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*, v. 125, n. 3, p. 941-966, 2003.

LIPS, P.; VAN SCHOOR, N. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best practice & research Clinic endocrinol & metabol*, v. 25, n. 4, p. 585-591, 2011.

LINS, L. Oral Diseases and Liver Pre and Post-Transplantation Disorders. *J Transplant Technol Res S*, v. 1, p. 2161-0991, 2011.

LINS, L.; AGUIAR, I.; CARVALHO, F. M.; SOUZA, L.; SARMENTO, V.; CODES, L et al. Oral Health and Quality of Life in Candidates for Liver Transplantation. *Transplant Proceed*, v. 49, n. 4, p. 836-840, 2017.

LINS, L.; BASTOS, J. Oral health protocol for liver transplant patients. *Transplantation Technology*, v. 2, n. 2, 2014.

LINS, L.; BITTENCOURT, P.; EVANGELISTA, M.; LINS, R.; CODES, L. Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. In: Transplantation proceedings. *Elsevier*, p. 1319-1321, 2011.

LINS, L.; GOMES, L.; PIMENTEL, R.; FALCÃO, A.; FREIRE, S.; PARANÁ, R. Prevalence of hepatitis A, B and C and use of infection control procedures by dental health care workers in Salvador, Bahia, Brazil. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 79, n. 1, 2009.

LÓPEZ-LARRAMONA, G.; LUCENDO, A.; GONZÁLEZ-CASTILLO, S.; TENIAS, J. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J of Hepatol*, v. 3, n. 12, p. 300, 2011.

LORIA, I.; ALBANESE, C.; GIUSTO, M.; GALTIERI, P.A.; GIANNELLI, V.; LUCIDI, C.; ROSSI, M. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. In Transplantation proceedings. *Elsevier*, v. 42, n. 4, p. 1191-1193, 2010.

LUXON, B. Bone disorders in chronic liver diseases. *Curr Gastroenterol*, v. 13, p. 40-48, 2011.

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. *Radiologia Brasileira*, v. 41, n. 3, p. 183-187, 2008.

MIRZA, F.; CANALIS, E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *European J of Endocrinology*, v. 173, n. 3, p. R131-R151, 2015.

MONEGAL, A.; NAVASA, M.; GUANABENS, N.; PERIS, P., PONS, F.; DE OSABA, M.M.; MUNOZ-GOMEZ, J. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteop Internat*, v. 12, n. 6, p. 484-492, 2001.

MOVIN, S. Relationship between periodontal disease and cirrhosis of the liver in humans. *J of Clin Periodont*, v. 8, n. 6, p. 450-458, 1981.

MOYLAN, C.A.; BRADY, C.W.; JOHNSON, J.L.; SMITH, A.D.; TUTTLE-NEWHALL, J.E.; MUIR, A.J. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *Jama*, v. 300, n. 20, p. 2371-2378, 2008.

NOVACEK, G.; PLACHETZKY, U.; PÖTZI, R.; LENTNER, S.; SLAVICEK, R.; GANGL, A.; FERENCI, P. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis-role of etiology of liver disease. *J of Hepatol*, v. 22, n. 5, p. 576-582, 1995.

OETTINGER-BARAK, O.; MACHTEI, E.; BARAK, S.; BARUCH, Y.; ARDEKIAN, L.; PELED, M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. II: radiographic findings. *J of periodont*, v. 73, n. 3, p. 313-316, 2002.

PAROLIN, M.B.; COELHO, J.C.U.; IGREJA, M.D.; PEDROSO, M.L.; GROTH, A.K.; GONÇALVES, C.G. Resultados do transplante de fígado na doença hepática alcoólica. *Arq Gastroenterol*, p. 147-152, 2002.

PASSOS, J. S.; GOMES FILHO, I. S.; SARMENTO, V. A.; SAMPAIO, D. S.; GONÇALVES, F. P. Women with low bone mineral density and dental panoramic radiography. *Menopause*, v. 19, n. 6, p. 704-709, 2012.

RADMAND, R.; SCHILSKY, M.; JAKAB, S.; KHALAF, M.; FALACE, D.A. Pre-liver transplant protocols in dentistry. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol and Oral Radiol*, v. 115, n. 4, p. 426-430, 2013.

RONSONI, M.; LAZZAROTTO, C.; FAYAD, L.; SILVA, M.; NOGUEIRA, C. et al. IGF-I and IGFBP-3 serum levels in patients hospitalized for complications of liver cirrhosis. *Annals of Hepatology*, v. 12, n. 3, p. 456-463, 2013.

SALVALAGGIO, P.; AFONSO, R.C.; PEREIRA, L.A.; FERRAZ-NETO, B.H. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein*, v.10, n. 3, p. 278-85, 2012.

SANTOS, P.S.; FERNANDES, K.S.; GALLOTTINI, M.H. Assessment and management of oral health in liver transplant candidates. *J of Appl Oral Sci*, v. 20, n. 2, p. 241-245, 2012.

SCHEPKE, M.; ROTH, F.; FIMMERS, R.; BRENSING, K.A.; SUDHOP, T.; SCHILD, H.H.; SAUERBRUCH, T. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *The Americ J of Gastroent*. v. 98, n. 5, p. 1167-1174, 2003.

SCHUCHMAN, E.H.; WASSERSTEIN, M.P. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolismo*, v. 29, 2, p. 237-247, 2015.

SCOBIE, B.A.; SUMMERSKILL, W.H. Hepatic cirrhosis secondary to obstruction of the biliary system. *Digest Diseases and Scien*, v. 10, n. 2, p. 135-146, 1965.

TAGUCHI, A.; SANADA, M.; KRALL, E.; NAKAMOTO, T.; OHTSUKA, M. Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. *J of Bone and Mineral Resear*, v. 18, n. 9, p. 1689-1694, 2003.

TAGUCHI, A.; TANIMOTO, K.; SUEI, Y.; OTANI, K; WADA, T. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and Endodont*, v. 80, n. 5, p. 612-616, 1995.

TAVEIRA, A.; PEREIRA, F.; FERNANDES, M.; SAWAMURA, R.; NOGUEIRA-BARBOSA, M.; PAULA, F. Longitudinal evaluation of hepatic osteodystrophy in children and adolescents with chronic cholestatic liver disease. *Brazilian J of Medical and Biological Research*, v. 43, n. 11, p. 1127-1134, 2010.

TERRABUIO DRB. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo), 2008.

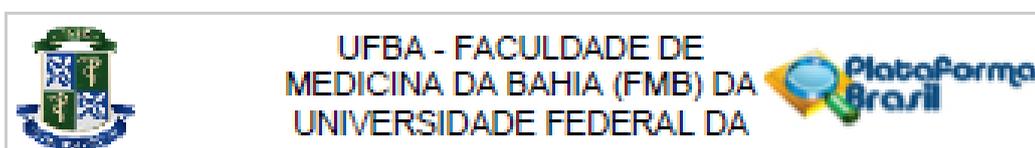
TSOCHATZIS, E.A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A.K. Liver cirrhosis. *The Lancet*, v. 383, n. 9930, p. 1749-1761, 2014.

VLASIADIS, K.; SKOUTERIS, C.; VELEGRAKIS, G.; FRAGOULI, I.; NERATZOULAKIS, J et al. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*, v. 58, n. 3, p. 226-235, 2007.

WICAL, K.E.; SWOOPE, C.C. Studies of residual ridge resorption. Part I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *The J of prosth dentist*, v. 32, n. 1, p. 7-12, 1974.

ZAHMATKESHAN, M.; BAHADOR, A.; GERAMIZADE, B.; EMADMARVASTI, V.; MALEKHOSSEINI, S.A. Liver transplantation for Caroli disease. *Intern J of Org Transplant Med*, v. 3, n. 4, p. 189, 2012.

## ANEXO A – APROVAÇÃO NO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** CONDIÇÕES DE SAÚDE BUCAL EM PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS E DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

**Pesquisador:** Lillane Elze Falcão Lins Kusterer

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 32559414.7.0000.5577

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.712.583

#### Apresentação do Projeto:

A investigadora submete emenda ao protocolo de pesquisa solicitando as seguintes mudanças:

1-Alteração de Cronograma que será estendido até 2018

#### JUSTIFICATIVA:

"A emenda para alteração de cronograma se justifica pelo atraso de um ano para liberação de recurso FAPESB. Com o mesmo, os pacientes após tratados serão reabilitados com prótese dentária removível."

ADEQUADO

2-Inclusão da pesquisadora Viviane Almeida Sarmiento na Plataforma Brasil

CARTA DE ANUÊNCIA ANEXADA

ADEQUADA

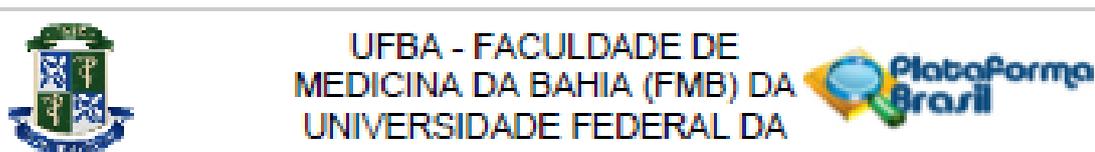
3-Descrição de procedimentos técnicos para análise radiográfica (conteúdo na carta) e 4-Inclusão da contrapartida dos equipamentos pertencentes aos pesquisadores para análise radiográfica.

A análise proposta está entre os objetivos do protocolo. Não há alteração do risco.

ADEQUADA

Endereço: Largo do Tanque de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br





Continuação do Parecer: 1.713.503

**Objetivo da Pesquisa:**

Identificar as condições e necessidades de saúde bucal em pacientes portadores de Doença Hepática Crônica no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não mudam.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não mudam.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Cronograma: adaptado. ADEQUADO

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_787362 E1.pdf	03/09/2016 09:29:52		Aceito
Outros	relatoriocartacep.pdf	03/09/2016 09:27:46	Liliane Elze Faicão Lins Kusterer	Aceito
Outros	compromisso/viviane.pdf	03/09/2016 09:25:33	Liliane Elze Faicão Lins Kusterer	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto dhccomemendacep.pdf	03/09/2016 09:24:00	Liliane Elze Faicão Lins Kusterer	Aceito
Outros	referencia direcao hupes.jpg	16/06/2014 09:52:49		Aceito
Outros	anuencia parana.pdf	16/06/2014 09:51:11		Aceito
Folha de Rosto	20140618_204406.jpg	16/06/2014 09:41:29		Aceito
Outros	anuencia hepatitis pacientes especiais.pdf	16/06/2014 00:22:03		Aceito

Endereço: Largo do Tremoio de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3263-5664 Fax: (71)3263-5667 E-mail: cepfmb@ufba.br



UFBA - FACULDADE DE  
MEDICINA DA BAHIA (FMB) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA



Continuação do Parecer: 1.712.583

Outros	Instrumento de Coleta - Hepatites, DHC QV ICT.pdf	16/06/2014 00:18:21		Aceito
Outros	compromisso .pdf	16/06/2014 00:17:06		Aceito
Outros	ANEXO 8 - ICT.pdf	16/06/2014 00:16:20		Aceito
Outros	SF-36 com PONTUAÇÃO.pdf	16/06/2014 00:16:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/06/2014 00:15:41		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 05 de Setembro de 2016

---

Assinado por:  
Eduardo Martins Netto  
(Coordenador)

Endereço: Largo do Tenente de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br