



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

JÚLIA DOS SANTOS VIANNA NÉRI

**AVALIAÇÃO DO OSSO TRABECULAR E CORTICAL DA MANDÍBULA DE
PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE MEDICAMENTOS
ANTIRREABSORTIVOS**

Salvador

2022

JÚLIA DOS SANTOS VIANNA NÉRI

**AVALIAÇÃO DO OSSO TRABECULAR E CORTICAL DA MANDÍBULA DE
PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE MEDICAMENTOS
ANTIRREABSORTIVOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia como pré-requisito para obtenção do grau de Doutora em Odontologia e Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Luciana Maria Pedreira Ramalho

Coorientador: Prof. Dr. Frederico Sampaio Neves

Salvador

2022

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

N445 Néri, Júlia dos Santos Vianna

Avaliação do osso trabecular e cortical da mandíbula de pacientes oncológicos em uso de medicamentos antirreabsortivos/Júlia dos Santos Vianna Néri. – Salvador, 2022.

54 f.: il.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luciana Maria Pedreira Ramalho; Coorientador: Prof. Dr. Frederico Sampaio Neves.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Odontologia/Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde, 2022.

Inclui referências e anexo.

1. Fractais. 2. Radiografia panorâmica. 3. Mandíbula. 4. Osteonecrose. 5. Denosumab. I. Ramalho, Luciana Maria Pedreira. II. Neves, Frederico Sampaio. III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.

CDU 616.314-089

JÚLIA DOS SANTOS VIANNA NÉRI


**AVALIAÇÃO DO OSSO TRABECULAR E CORTICAL DA
MANDÍBULA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE
MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia como requisito para obtenção do grau de Doutora em Odontologia e Saúde


Salvador - BA, 10 de junho de 2022.


Banca Examinadora

Luciana Maria Pedreira Ramalho – Orientadora 
Doutora em Estomatologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Universidade Federal da Bahia

Iêda Margarida Crusoé Rocha Rebello 
Doutora em Radiologia Odontológica pela Universidade da Paraíba – Universidade Federal da Bahia
Universidade Federal da Bahia

Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado 
Doutora em Patologia Humana pela FIOCRUZ – Universidade Federal da Bahia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Gabriela Botelho Martins 
Doutora em Estomatologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Universidade Federal da Bahia

Ângela Fernandes 
Doutora em Estomatologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Universidade Federal do Paraná

Dedico este trabalho ao meu filho Gustavo, que a cada movimento na minha barriga, me inspira a ser uma mulher melhor.

AGRADECIMENTOS

A Deus, responsável pela minha existência e iluminador do meu caminho;

À minha família, pelo amor incondicional e base formadora de quem sou;

Ao meu marido Felipe e meu filho, Gustavo: eu vivi para viver vocês;

À Professora Luciana Ramalho, grande incentivadora dos meus projetos e ideais, agradeço pela acolhida calorosa há quatro anos, quando falei: “um dia quero ser igual a você”;

Ao Professor Frederico Sampaio, exemplo clássico de que a docência leve, atenciosa e carinhosa é semente para uma árvore carregada de bons frutos;

À Professora Iêda Rebello, protagonista da ideia inicial deste projeto e grande incentivadora;

A todos os Professores que cruzaram o meu caminho nestes trinta e dois anos de vida, e me ensinaram que a educação é a única forma de transformar o mundo;

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde da Universidade Federal da Bahia, pela oportunidade de estar presente em um ambiente que luta pela pesquisa brasileira e que, em meio a tantos desarranjos sociais e políticos, continua firme no caminho transformador da educação;

Aos colegas do Programa, em especial à Naiadja, Camilla, Arthur, Candice e Heloísa, pelos anos de convivência, muito aprendizado, a certeza de apoio nos momentos difíceis e a alegria compartilhada nas conquistas;

À minha dupla da vida acadêmica, Juliana, por estar nesta jornada de mãos dadas comigo, na certeza de que “quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe”;

Ao grupo OncoClínicas, em especial à Dra. Luciana Landeiro, Dra. Clarissa Mathias e ao Dr. Eduardo Dias, pelo grande incentivo à pesquisa, e por acreditarem que a assistência aos pacientes precisa ser multiprofissional e integrada;

À Clínica Oral Imagem, pela parceria estabelecida ao longo destes anos;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo incentivo e fomento durante a condução deste trabalho;

Por fim, agradeço aos pacientes, grandes responsáveis pela motivação pessoal que tenho de ofertar sempre o melhor que posso, embasada nos pilares da ciência e do amor ao próximo.

“É junto dos b4o que a gente fica mi4o”

Guimar4es Rosa

APRESENTAÇÃO

A tese intitulada “**Avaliação do osso trabecular e cortical da mandíbula de pacientes oncológicos em uso de medicamentos antirreabsortivos**” será apresentada no formato de 1 (uma) breve revisão narrativa de literatura e 1 (um) artigo científico para publicação.

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Características demográficas da amostra (n = 48). | 32 |
| Tabela 2 | Valores da dimensão fractal (média e desvio-padrão) por região no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR). | 34 |
| Tabela 3 | Estatística descritiva e valor de <i>p</i> das medidas bilaterais do Índice da Cortical Mandibular no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR). | 35 |
| Tabela 4 | Valores médios (DP), mínimos e máximos dos índices radiomorfométricos panorâmicos IPM, IM, IG, IA e PCA no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR). | 35 |
| Tabela 5 | Valores médios (DP) por lado direito e esquerdo dos índices radiomorfométricos panorâmicos IPM, IM, IG, IA e PCA no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR). | 36 |
| Tabela 6 | Estatística descritiva da presença ou ausência bilateral de picos ósseos no Grupo controle (GC, n = 52) e Grupo de risco (GR, n = 44). | 36 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|----------|--|----|
| Figura 1 | Medidas dos índices radiomorfométricos panorâmicos de interesse no presente estudo – IPM (letras a e b), IM (letra a), IG (letra c), IA (letra d), e PCA (letra e). | 29 |
| Figura 2 | Corte da base da mandíbula na radiografia panorâmica que evidencia a classificação ICM. C1 – margem endosteal do córtex é uniforme e nítida em ambos os lados; C2 – margem endosteal possui reabsorção lacunar e/ou resíduo cortical endosteal está presente em um ou ambos os lados; C3 – presença significativa de resíduo endosteal e porosidade severa na camada cortical. | 29 |
| Figura 3 | A - Picos ósseos localizados na região gonial da cortical mandibular esquerda (setas brancas); B – Ausência de picos ósseos na mesma localização anatômica. | 30 |
| Figura 4 | Etapas da análise da dimensão fractal em uma região de interesse selecionada. A – Radiografia panorâmica; B – Seleção do ROI (40 x 40); C – Imagem desfocada com o filtro Gaussiano; D – Subtração da região de interesse da imagem original; E – Adição de 128 do valor de cinza para cada localização de pixel; F – Binarização; G – Erosão; H – Dilatação; I – Esqueletonização. | 31 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|-------|---|
| AA | Ângulo Antegonial |
| AAOMS | Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais |
| AC | Ângulo Condilar |
| AF | Análise Fractal |
| AG | Ângulo Goníaco |
| AMOs | Agentes modificadores ósseos |
| AZ | Ácido Zoledrônico |
| BF | Bisfosfonato |
| | Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos |
| BRONJ | <i>(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)</i> |
| DF | Dimensão Fractal |
| DMAb | Denosumabe |
| DMO | Densidade Mineral Óssea |
| GC | Grupo Controle |
| GR | Grupo de Risco |
| IA | Índice Antegonial |
| ICC | Coefficiente de Correlação Intraclasse |
| ICM | Índice da Cortical Mandibular |
| IG | Índice Goníaco |
| IM | Índice Mental |
| IPM | Índice Panorâmico Mandibular |
| kV | Quilovoltagem |
| mA | Miliamperagem |
| MM | Mieloma Múltiplo |
| mm | Milímetros |
| | Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos <i>(Medication-</i> |
| MRONJ | <i>related osteonecrosis of the jaw)</i> |
| OPG | Osteoprotegerina |
| PA | Profundidade Antegonial |
| PCA | Profundidade da Chanfradura Antegonial |
| RANK | Receptor ativador do fator nuclear Kappa B |

| | |
|-------|---|
| RANKL | Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B |
| ROI | Região de interesse |
| TCFC | Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. REVISÃO DE LITERATURA | 11 |
| 2. ARTIGO CIENTÍFICO | 24 |
| 2.1 INTRODUÇÃO | 25 |
| 2.2 MATERIAIS E MÉTODOS | 27 |
| 2.2.1 <i>Seleção da amostra</i> | <i>27</i> |
| 2.2.2 <i>Radiografias panorâmicas</i> | <i>28</i> |
| 2.2.3 <i>Calibração do examinador</i> | <i>28</i> |
| 2.2.4 <i>Avaliação dos índices radiomorfométricos panorâmicos ..</i> | <i>28</i> |
| 2.2.5 <i>Avaliação de picos ósseos mandibulares</i> | <i>31</i> |
| 2.2.6 <i>Avaliação da Dimensão Fractal</i> | <i>31</i> |
| 2.2.7 <i>Análise estatística</i> | <i>32</i> |
| 2.3 RESULTADOS | 32 |
| 2.4 DISCUSSÃO | 37 |
| 2.5 CONCLUSÃO | 43 |
| REFERÊNCIAS | |
| ANEXO 1 | |

1. REVISÃO DE LITERATURA

A avaliação clínica e radiográfica da estrutura óssea do paciente diagnosticado com câncer é de extrema importância, pois a perda mineral óssea é um fator relacionado à morbidade da doença (GRALOW *et al.*, 2013). No cenário oncológico, o osso é o mais comum e, frequentemente, o primeiro sítio para metástases (COLEMAN *et al.*, 1987).

As metástases ósseas são observadas, principalmente, no diagnóstico de tumores sólidos, como o câncer de próstata, mama e pulmão (COLEMAN *et al.*, 2014; IMURA *et al.*, 2020; COLEMAN, 2006; SAHIN *et al.*, 2019). São tipicamente acompanhadas de complicações clínicas relevantes, na presença de eventos locais e irreversíveis relacionados ao esqueleto, que se referem à compressão da medula espinhal e fraturas patológicas (COSTA *et al.*, 2008; VON MOOS *et al.*, 2019). Portanto, o tratamento da metástase óssea sintomática torna-se crucial para a manutenção da qualidade de vida dos pacientes com câncer (LIPTON, 2010), visto que estes eventos estão associados a dor, baixa integração social do indivíduo, aumento de custos médicos (YONG *et al.*, 2011; COLEMAN, 2006) e da mortalidade (LIMONES *et al.*, 2020).

A eficácia dos agentes modificadores ósseos (AMOs), devido ao uso de antirreabsortivos, como o ácido zoledrônico (AZ) e o denosumabe (DMAb), no tratamento de metástases ósseas, já é amplamente reconhecida (IKESUE *et al.*, 2021). Acredita-se que a função primordial destes fármacos esteja relacionada aos efeitos inibitórios da osteoclastogênese, por reduzir a função dos osteoclastos ou promover a apoptose celular, de modo que atuam de forma mais ampla no processo de remodelação óssea (CHAVES *et al.*, 2018).

O AZ é um exemplo de bisfosfonato (BF) nitrogenado, usado em diversos modelos pré-clínicos de reabsorção óssea (ROSELLA *et al.*, 2016; FRITH *et al.*, 1997; SCHIODT *et al.*, 2018). Apresenta afinidade pela hidroxiapatita, constituinte da matriz óssea, e, dessa forma, fica retido no osso. Diante disso, quando os osteoclastos se aderem à superfície óssea, liberam enzimas que tornam o ambiente ácido para a reabsorção óssea. Em seguida, o osso degradado e o AZ são absorvidos pelos osteoclastos durante o processo de fagocitose e, visto que o AZ se encontra no interior dos osteoclastos, a atividade celular é reduzida ou a apoptose é promovida (BARON *et al.*, 2011).

Por sua vez, o DMAb, anticorpo monoclonal humano, têm como alvo o eixo RANK/RANKL/OPG (receptor ativador do fator nuclear kappa B/ligante de RANK/osteoprotegerina), que exerce um papel chave na reabsorção óssea. Esse antirreabsortivo mimetiza a função da molécula endógena OPG, que se liga ao RANKL e inibe sua interação com o RANK, presente em pré-osteoclastos e osteoclastos. Deste modo, o DMAb é capaz de inibir a formação, atividade e reabsorção óssea (HANLEY *et al.*, 2012). Ao contrário do AZ, o DMAb pode ser prescrito independente da função renal do paciente ou do uso concomitante de agentes nefrotóxicos (CHEN *et al.*, 2020).

O DMAb e o AZ são eficazes na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto, principalmente relacionado à fraturas (WANG *et al.*, 2015). Ensaio clínico randomizado que compararam ambos os medicamentos mostraram que o DMAb foi superior na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto e doenças ósseas metastáticas em casos de câncer de mama (HIGUCHI *et al.*, 2018) e de próstata (RUGGIERO *et al.*, 2022). Outras evidências demonstraram a não-inferioridade do DMAb comparado ao AZ na prevenção ou retardamento do primeiro evento relacionado ao esqueleto em pacientes com diversos tumores sólidos (excluindo câncer de próstata e mama) ou mieloma múltiplo (MM), sem diferença de sobrevida entre ambos. (STOPECK *et al.*, 2016; LIMONES *et al.*, 2020; HENRY *et al.*, 2011; RAJE *et al.*, 2018; ZHENG *et al.*, 2017).

Embora os efeitos benéficos do uso de drogas antirreabsortivas no tratamento de metástases ósseas sejam evidentes, a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos, do inglês *medication-related osteonecrosis of the jaw* (MRONJ), é um evento adverso raro, mas significativo, com o primeiro relato de caso datado no ano de 2003 (MARX, 2003). A incidência do desenvolvimento da MRONJ pelo uso do AZ intravenoso em pacientes oncológicos é estimada em 0% a 18%, e para os pacientes em uso do DMAb subcutâneo esta incidência varia entre 0% a 6,9% (RUGGIERO *et al.*, 2022; COLEMAN *et al.*, 2011; HENRY *et al.*, 2011).

Talvez por ser uma condição rara, a fisiopatologia da MRONJ ainda não foi completamente elucidada. Acredita-se que seja multifatorial, decorrente da diminuição na remodelação óssea fisiológica, inflamação, infecção, inibição da angiogênese e disfunção da imunidade inata ou adquirida (AGHALOO *et al.*, 2015; MCGOWAN *et al.*, 2019). No entanto, existem duas grandes teorias a respeito da etiologia por trás da MRONJ. A primeira, denominada “*inside/outside*”, baseia-se na inibição da atividade osteoclástica, resultando na diminuição do *turnover* ósseo. Devido a isso, os microdanos dos ossos gnáticos não são

reparados e podem levar à necrose do tecido ósseo e, em seguida, à exposição do osso ao longo do tempo. A segunda teoria, denominada “*outside/inside*”, baseia-se em uma depressão local do sistema imunológico, levando à infecção local ou osteonecrose, e induzindo a inflamação (LOMBARD *et al.*, 2016).

Vários fatores de risco para MRONJ foram relatados na literatura e estão comumente relacionados ao uso de medicamentos e tempo de exposição, como agentes antirreabsortivos, antiangiogênicos e esteróides sistêmicos; fatores de risco relacionados ao paciente, como a idade avançada, diagnóstico de diabetes mellitus e tabagismo; e fatores de risco relacionados à saúde bucal, como infecções orais, diagnóstico de doença periodontal, saúde bucal precária, instalação de implantes, extrações dentárias e cirurgia dentoalveolar antes e durante o tratamento (KHAN *et al.*, 2015; YONEDA *et al.*, 2017; OWOSHO *et al.*, 2018; YAROM *et al.*, 2019; DRUDGE-COATES *et al.*, 2020).

Na literatura, existem estudos que relatam que a extração dentária durante o tratamento com antirreabsortivos é um fator de risco para desenvolvimento da MRONJ, e outros não observam esta relação. No estudo realizado por Vahtsevanos *et al.* (2009), 4,9% dos pacientes oncológicos e tratados com BFs desenvolveram MRONJ, e a extração dentária foi associada a um aumento de risco de 33 vezes para o desenvolvimento da doença. Corroborando com este achado, Saad *et al.* (2012) observaram que 61,8% dos pacientes que haviam sido diagnosticados com MRONJ foram submetidos à extração dentária durante o tratamento com AMOs. Entretanto, Otto *et al.* (2015) relataram que a extração dentária é segura e viável em pacientes que fazem uso de drogas antirreabsortivas, quando a cirurgia é realizada de acordo com as diretrizes estabelecidas, instituindo antibioticoterapia prolongada, cirurgia minimamente traumática, remodelação do rebordo alveolar para evitar espículas ósseas e fechamento da ferida cirúrgica por primeira intenção.

Um estudo retrospectivo observacional incluiu 361 mandíbulas de pacientes diagnosticados com câncer e em uso de altas doses de AMOs, com o objetivo de avaliar se a extração dentária seria um fator de risco para desenvolvimento da MRONJ nestes pacientes. Os autores observaram a presença de osso necrótico em 33 mandíbulas, entretanto concluíram que a extração dentária durante a terapia não foi um fator de risco para o desenvolvimento da MRONJ, mas que a preservação de dentes com extração necessária foi considerado um fator de risco. Outros fatores de risco independentes foram relacionados, como uma maior duração de administração dos AMOs, menor número de elementos dentários, presença local de sintomas de infecção e dentes infectados. Ou seja, dentes que podem ser uma fonte de infecção representam um risco aumentado para MRONJ, e, portanto, recomenda-se que seja avaliado

com extrema cautela a extração destes elementos durante a administração com AMOs, principalmente no que se diz respeito a fatores como a idade do paciente, uso crônico de corticosteróides, tempo de uso do agente antirreabsortivo e a presença de comorbidades associadas, como a *diabetes mellitus* (SOUTOME *et al.*, 2021).

Com relação ao estadiamento da MRONJ, este é baseado na classificação proposta pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), que se baseia em dados clínicos e radiográficos (RUGGIERO *et al.*, 2022). Entretanto, as manifestações clínicas relacionadas, como áreas de exposição óssea, presença de infecção, fistulas, mucosas eritematosas e drenagem purulenta, podem não refletir a verdadeira extensão do tecido ósseo necrosado subjacente. Por isso, os exames de imagem da região maxilofacial também são valiosos para o diagnóstico da MRONJ. Diversas características imaginológicas vem sendo associadas à progressão da MRONJ, como alvéolos com remodelação tardia após extração, espessamento da lâmina dura dos dentes, osteosclerose difusa, osteólise, presença de sequestro ósseo e ruptura do osso trabecular medular (ARCE *et al.*, 2009; CHIANDUSSI *et al.*, 2006; HUTCHINSON *et al.*, 2010; ROCHA *et al.*, 2012; TREISTER *et al.*, 2009).

Entretanto, apesar da existência de sinais radiográficos já conhecidos na literatura científica, diversos índices radiomorfométricos são empregados com o intuito de avaliar quantitativamente a estrutura dos ossos trabeculares de pacientes em uso de antirreabsortivos (BUSRA *et al.*, 2019; GOLLER-BULUT *et al.*, 2018; KUBO *et al.*, 2018; OZCAN *et al.*, 2016; TORRES *et al.*, 2015). Em estudo realizado por Goller-Bulut *et al.* (2018), os autores avaliaram os índices mental (IM) e panorâmico mandibular (IPM) em tomografias computadorizadas de pacientes em uso de BFs e diagnosticados com MRONJ. Os autores concluíram que estas análises são potencialmente úteis na detecção de alterações ósseas precoces, e podem servir como preditores para a descoberta de novas áreas de necrose. Torres *et al.* (2015) avaliaram que o IM em tomografias computadorizadas de pacientes com MRONJ em uso de antirreabsortivos obteve médias mais altas quando comparadas a indivíduos em uso de antirreabsortivos, mas sem diagnóstico clínico de MRONJ, assim como no grupo controle.

A avaliação dos índices radiomorfométricos também pode ser realizada por meio da radiografia panorâmica, exame de imagem comumente solicitado na rotina clínica odontológica, e que pode apresentar características preditoras para o desenvolvimento da MRONJ. Ao avaliar a espessura e o índice da cortical mandibular em três grupos distintos, 24 pacientes em uso de BFs que desenvolveram osteonecrose, 179 pacientes em uso de BFs, mas sem diagnóstico de osteonecrose, e 200 pacientes sem histórico de BFs, os autores observaram que a espessura da cortical mandibular foi significativamente menor no grupo de pacientes em

uso de BFs sem diagnóstico de osteonecrose quando comparados aos demais grupos. O índice da cortical mandibular foi classificado de acordo com o estudo de Klemetti *et al.* (1994), o qual classifica a cortical em C1, margem endosteal uniforme e nítida em ambos os lados; C2, margem endosteal mostra defeitos semilunares; e C3, córtex severamente erodido ou poroso. Observou-se que a classificação C2 foi frequentemente observada no grupo em uso de BFs com diagnóstico de osteonecrose, tanto no lado afetado pela osteonecrose, quanto do lado contralateral, diferente do observado nos pacientes em uso de BFs sem osteonecrose, assim como nos pacientes sem histórico de uso do medicamento. Ainda, foi possível estabelecer uma diferença significativa na distribuição das classificações do índice da cortical mandibular entre o grupo em uso de BFs, mas sem diagnóstico de osteonecrose, e o grupo sem histórico de BFs (KUBO *et al.*, 2017).

No estudo retrospectivo conduzido por Busra *et al.* (2019), foram avaliadas 50 radiografias panorâmicas de pacientes em uso de BFs para o tratamento de condições diversas, como osteoporose, câncer de mama ou próstata, MM e outros tipos de câncer metastático. O grupo controle consistiu em pacientes saudáveis, sem alterações sistêmicas, e com idade semelhante ao grupo de estudo. Os autores avaliaram diferentes índices, como a espessura da cortical mandibular, o índice da cortical mandibular, o ângulo antegonial, índice antegonial e a profundidade da chanfradura antegonial, e observaram diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre os grupos com relação ao índice antegonial, ao qual valores mais baixos foram encontrados nos pacientes que faziam uso de BFs.

Diversos índices radiomorfométricos também foram avaliados no estudo de Ozcan *et al.* (2016), no qual compararam radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas de 32 pacientes em uso de BFs com diagnóstico de osteonecrose, e 32 pacientes considerados como grupo controle. Ao analisar o índice da cortical mandibular ($p < 0,014$) e o índice da qualidade óssea ($p = 0,021$), os autores observaram diferenças estatisticamente significantes entre os lados esquerdo e direito do grupo MRONJ e também entre o lado com osteonecrose quando comparado ao grupo controle ($p < 0,0001$), indicando que o uso de BFs pode ser capaz de influenciar em mudanças morfológicas no interior da mandíbula destes pacientes.

Associado à possibilidade de avaliar quantitativamente a estrutura óssea dos maxilares, por meio da análise dos índices radiomorfométricos, a análise fractal (AF), um método matemático, torna viável o estudo de estruturas complexas nos exames de imagem, como observado no padrão ósseo dos maxilares (GÜNGÖR *et al.*, 2016; SENER *et al.*, 2015). O resultado quantitativo deste método é definido como a dimensão fractal (DF), caracterizada por um único número, calculado por meio de um algoritmo de contagem de caixa, capaz de

quantificar o padrão ósseo trabecular em uma estrutura mais ou menos complexa (APOLINÁRIO *et al.*, 2016; GUMUSSOY *et al.*, 2016). Um valor de contagem de caixa mais alto geralmente está associado a uma estrutura óssea mais complexa, ou seja, representa uma arquitetura óssea mais densa e com menos trabéculas porosas (DE MOLON *et al.*, 2015).

Na Odontologia, a DF costuma ser utilizada na investigação de exames de imagem que visam avaliar e quantificar a densidade mineral óssea (DMO), por meio da estrutura óssea esponjosa na detecção de alterações ósseas, reparo apical e tecido ósseo periapical, além de condições sistêmicas, como a osteoporose, diabetes mellitus e anemia falciforme (DE MOLON *et al.*, 2015; WHITE *et al.*, 1999; KURŞUN-ÇAKMAK *et al.*, 2018). Ainda são escassos os estudos que usaram a DF para avaliação das alterações na estrutura óssea de pacientes em risco ou com diagnóstico de MRONJ, a fim de determinar se existe uma correlação entre a osteonecrose medicamentosa associada ao tratamento oncológico e os achados radiográficos (TORRES *et al.*, 2011; SAHIN *et al.*, 2019; DEMIRALP *et al.*, 2019).

Em um estudo piloto, Torres *et al.* (2011) avaliaram a DF em exames de tomografia computadorizada, em cinco regiões de interesse (ROIs) nas mandíbulas de nove pacientes com MRONJ e compararam com o grupo controle. Os autores observaram que os pacientes com MRONJ obtiveram maiores médias da DF nas regiões próximas ao osso alveolar quando comparados ao grupo controle, mas houve diferença estatística significativa apenas na região do osso esponjoso acima do canal da mandíbula, no plano axial. Além disso, o ROI localizado na região do osso necrótico exposto obteve a maior média da DF, o que sugere, portanto, a maior complexidade óssea local.

A DF também pode ser avaliada por meio da radiografia panorâmica, como realizado no estudo de Demiralp *et al.* (2019), que teve como objetivo avaliar o padrão trabecular de 33 pacientes oncológicos em uso de BFs e comparar ao grupo controle, de pacientes saudáveis. Quando avaliados de forma conjunta as quatro regiões de interesse, localizadas na área subcortical da cabeça da mandíbula, área acima da extensão supracortical do ângulo da mandíbula, área acima do canal da mandíbula do lado distal do segundo pré-molar e área anterior ao forame mental, os autores observaram valores médios da DF maiores no grupo de estudo ($1,39 \pm 0,14$) do que no grupo controle ($1,38 \pm 0,07$), embora sem significância estatística ($p \geq 0,05$). Em contrapartida, em outro estudo, ao comparar radiografias panorâmicas de pacientes em estágio inicial e em estágio avançado de MRONJ, foi possível observar diferenças significativas entre os grupos. O grupo I consistiu de 28 pacientes sem osso necrótico exposto, considerado o estágio 0 da doença, e o grupo II consistiu de 38 pacientes com osso necrótico exposto, nos estágios 1, 2 e 3. Os valores médios da DF e desvio padrão no grupo I e

II foram $1,42 \pm 0,11$ e $1,44 \pm 0,18$, respectivamente. Ao comparar os valores da DF nos dois grupos, em quatro ROIs distintos, os pacientes do grupo II apresentaram médias maiores da DF em comparação com o grupo I, principalmente nas regiões mais próximas ao osso alveolar, mas diferença estatística significativa foi observada apenas na região superior ao canal da mandíbula, do lado distal do forame mental ($p = 0,039$). Os autores concluíram sobre a importância da detecção precoce de características radiográficas nos exames de imagem de pacientes em risco para MRONJ anteriormente aos procedimentos odontológicos, como forma de minimizar o risco de progressão da doença para estágios mais severos (SAHIN *et al.*, 2019).

Torna-se fundamental, portanto, a determinação de mudanças radiográficas precoces na arquitetura óssea de pacientes oncológicos em uso de medicamentos antirreabsortivos, principalmente em região de mandíbula, através de ferramentas de análises digitais de imagem, no intuito de auxiliar os profissionais de saúde no planejamento, tratamento e condução destes casos, assim como acompanhar o processo evolutivo e de cura da MRONJ.

REFERÊNCIAS

1. GRALOW, J.R.; BIERMANN, J.S.; FAROOKI, A. et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. **J Natl Compr Canc Netw**, Philadelphia, v.11, n.3, p.1-50, Aug. 2013.
2. COLEMAN, R.E.; RUBENS R.D. The clinical course of bone metastases from breast cancer. **Br. J. Cancer**, London, v.55, n.1, p. 61.66, Jan. 1987.
3. COLEMAN R.; BODY, J.J.; AAPRO, M. et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol**, Viganello-Lugano, v. 25, n.3, p. 124-137, Sep. 2014.
4. IMURA, Y.; YAMAMOTO, S.; WAKAMATSU, T. et al. Clinical features and prognostic factors in patients with esophageal cancer with bone metastasis. **Oncol Lett**, Osaka, v.19, n.1, p.717-724, Jan. 2020.
5. COLEMAN, R.E. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. **Clin Cancer Res**, Sheffield, v.12, n.20, p. 6243-6249, Oct. 2006.
6. ŞAHİN, O.; ODABAŞI, O.; ALIYEV, T. et al. Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study in a Turkish subpopulation. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, Izmir, v.45, n.2, p. 108-115, Apr. 2019.
7. COSTA, L.; BADIA, X.; CHOW, E. et al. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional Independence. **Support Care Cancer**, Lisbon, v.16, n.8, p. 879-889, Aug. 2008.
8. VON MOOS, R.; COSTA, L.; GONZALEZ-SUAREZ, E. et al. Management of bone health in solid tumours: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. **Cancer Treat Rev**, Chur, v.76, n.1, p. 57-67, Jun. 2019.
9. LIPTON, A. Bone Continuum of Cancer. **Am J Clin Oncol**, Hershey, v. 33, n.3, p. 1-7, Jun. 2010.
10. YONG, M.; JENSEN, A.O.; JACOBSEN, J.B. et al. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999–2007). **Breast Cancer Res Treat**, Thousand Oaks, v.129, n.2, p.495-503, Sep. 2011.
11. LIMONES, A.; SÁEZ-ALCAIDE, L.M.; DÍAZ-PARREÑO, S.A. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosum VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. **Med Oral Patol Ora. Cir Bucal**, Madrid, v.25, n.3, p. 326-336, May 2020.
12. IKESUE, H.; MOURI, M.; TOMITA, H. et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients

- receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. **Support Care Cancer**, Kobe, v.29, n.8, p. 4763-4772, Aug. 2021.
13. CHAVES, R.A.C.; QUEIROZ, T.P; FALONI, A.P.S. et al. Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **REBRAM**, São Paulo, v.21, n.2, p.67-80, May 2018.
 14. ROSELLA, D.; PAPI, P.; GIARDINO, R. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. **J Int Soc Prev Community Dent**, Rome, v.6, n.2, p. 97-104, Mar/Apr. 2016.
 15. FRITH, J.C.; MONKKONEN, J.; BLACKBURN, M. et al. Clodronate and Liposome-Encapsulated Clodronate Are Metabolized to a Toxic ATP Analog, Adenosine 59-(b,g-Dichloromethylene) Triphosphate, by Mammalian Cells In Vitro. **J Bone Miner Res**, Sheffield, v.12, n.9, p. 1358-1367, Sep. 1997.
 16. SCHIODT, M.; VADHAN-RAJ, S.; CHAMBERS, M.S. et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. **Support Care Cancer**, Copenhagen, v.26, n.6, p. 1905-1915, Jun. 2018.
 17. BARON, R.; FERRARI, S.; RUSSELL, R.G.G. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. **Bone**, Oxford, v.48, n.4, p.677-692, Apr. 2011.
 18. HANLEY, D.A.; ADACHI, J.D.; BELL, A. et al. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. **Int J Clin Pract**, Calgary, v.66, n.12, p.1139-1146, Dec. 2012.
 19. CHEN, C.; LI, R.; YANG, T. et al. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. **Clin Ther**, Beijing, v.42, n.8, p.1494-1507, Aug. 2020.
 20. HIGUCHI, T.; SOGA, Y.; MURO, M. et al. Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, Okayama, v.125, n.6, p.547-551, Jun. 2018.
 21. RUGGIERO S.L.; DODSON T.B.; FANTASIA J. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw- 2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**, Lake Success, v.72, n.10, p. 1938–1956, Oct. 2014.
 22. STOPECK, A.T.; FIZAZI, K.; BODY, J. et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. **Support Care Cancer**, Tucson, v.24, n.1, p. 447-455, Jan. 2016.
 23. HENRY, D.H.; COSTA, L.; GOLDWASSER, F. et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. **J Clin Oncol**, Philadelphia, v.29, n.9, p. 1125-1132, Mar. 2011.

24. RAJE, N.; TERPOS, E.; WILLENBACHER, W. et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. **Lancet Oncol**, Boston, v.19, n.3, p.370-381, Mar. 2018.
25. WANG, Z.; QIAO, D.; LU, Y et al. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Bone-Targeted Agents for the Prevention of Skeletal-Related Events in Cancer Patients With Bone Metastasis. **Oncologist**, Shanghai, v.20, n.4, p. 440-449, Apr. 2015.
26. ZHENG, G.Z.; CHANG, B.; LIN, F.X. et al. Meta-analysis comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in patients with advanced solid tumours. **Eur J Cancer Care (Engl)**, Guangdong, v.26, n.6, p. 1-7, Nov. 2017.
27. MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg**, Miami, v.61, n.9, p. 1115-1117, Sep. 2003.
28. COLEMAN, R.; WOODWARD. E.; BROWN, J. et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01–04) for women with stage II/III breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, Sheffield, v.127, n.2, p. 429-438, Jun. 2011.
29. AGHALOO, T.; HAZBOUN, R.; TETRADIS, S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, Los Angeles, v.27, n.4, p. 489-496, Nov. 2015.
30. MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, Southport, v.45, n.2, p. 108–115, Apr. 2019.
31. LOMBARD, T.; NEIRINCKX, V.; REGISTER, B. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. **Stem Cells Int**, Liège, v.2016, n.1, p.1-16, Sep. 2016.
32. KHAN, A.A.; MORRISON, A.; HANLEY, D.A. et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. **J Bone Miner Res**, Ontario, v.30, n.1, p. 3-23, Jan. 2015.
33. YONEDA, T.; HAGINO, H.; SUGIMOTO, T. et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. **J Bone Miner Metab**, Indianapolis, v.35, n.1, p. 6-19, Jan. 2017.
34. OWOSHO, A.A.; LIANG, S.T.Y.; SAX, A.Z. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): An update on the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience and the role of Pre-medication Dental Evaluation in the prevention of MRONJ. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, New York, v.125, n.5, p. 440-445, May 2018.

35. YAROM, N.; SHAPIRO, C.L.; PETERSON, D.E. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. **J Clin Oncol**, Tel Aviv, v.37, n.25, p. 2270-2290, Sep. 2019.
36. DRUDGE-COATES, L.; VAN DEN WYNGAERT, T.; SCHIØDT, M. et al. Preventing, identifying, and managing medication-related osteonecrosis of the jaw: a practical guide for nurses and other allied healthcare professionals. **Support Care Cancer**, London, v.28, n.9, p.4019-4029, Sep. 2020.
37. VAHTSEVANOS, K.; KYRGIDIS, A.; VERROU, E. et al. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **J Clin Oncol**, Orestias, v.27, n.32, p. 5356-5362, Nov. 2009.
38. SAAD, F.; BROWN, J.E.; VAN POZNAK, C. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. **Ann Oncol**, Montreal, v.23, n.5, p. 1341-1347, May 2012.
39. OTTO, S.; TROLTZSCH, M.; JAMBROVIC, V. et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? **J Craniomaxillofac Surg**, München, v.43, n.6, p. 847-854, Jul. 2015.
40. SOUTOME, S.; OTSURU, M.; HAYASHIDA, S. et al. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. **Sci Rep**, Sakamoto, v.11, n.1, p. 17226, Aug. 2021.
41. ARCE, K.; ASSAEL, L.A.; WEISSMAN, J.L. et al. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, Portland, v.67, n.5, p. 75-84, May 2009.
42. CHIANDUSSI, S.; BIASOTTO, M.; DORE, F. et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Dentomaxillofac Radiol**, Trieste, v.35, n.4, p. 236-243, Jul. 2006.
43. HUTCHINSON, M.; O'RYAN, F.; CHAVEZ, V. et al. Radiographic Findings in Bisphosphonate Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure. **J Oral Maxillofac Surg**, Oakland, v. 68, n.9, p. 2232-2240, Sep. 2010.
44. ROCHA, G.C.M.A.; JAGUAR, G.C.; MOREIRA, C.R. et al. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, São Paulo, v.114, n.5S, p. S19-25, Nov. 2012.
45. TREISTER, N.; SHEEHY, N.; BAE, E.H. et al. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral Dis**, Boston, v.15, n.1, p. 88-92, Jan. 2009.
46. BUSRA, T.; GULDANE, M. Evaluation of Mandibular Morphometry in the Bisphosphonate Users. **Int J Morphol**, Istanbul, v.37, n.2, p. 654-663, Jun. 2019.

47. GOLLER-BULUT, D.; ÖZCAN, G.; AVCI, F. Changes in dimension of neurovascular canals in the mandible and maxilla: A radiographic finding in patients diagnosed with MRONJ. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Bolu, v.23, n.3, p. e282-e289, May 2018.
48. KUBO, R.; ARIJI, Y.; TANIGUCHI, T. et al. Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Radiol**, Nagoya, v.34, n.2, p. 151-160, May 2018.
49. OZCAN, G.; SEKERCİ, A.E.; GONEN, Z.B. Are there any differences in mandibular morphology of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws?: a case-control study. **Dentomaxillofac Radiol**, Kayseri, v.45, n. 6, p. 201600471, May 2016.
50. TORRES, S.R.; CHEN, C.S.K.; LEROUX, B.G. et al. Mandibular Inferior Cortical Bone Thickness on Panoramic Radiographs in Patients using Bisphosphonates. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, Rio de Janeiro, v.119, n.5, p. 584-592, May 2015.
51. KLEMETTI E, KOLMAKOV S, KROGER H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. **Scand J Dent Res**, Kuopio, v.102, n.1, p. 68-72, Feb. 1994.
52. GÜNGÖR, E.; YILDIRIM, D.; ÇEVİK, R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. **J Oral Sci**, Gaziantep, v.58, n.2, p. 185-194, Jan. 2016.
53. SENER, E.; CINARCIK, S.; BAKSI, B.G. Use of Fractal Analysis for the Discrimination of Trabecular Changes Between Individuals With Healthy Gingiva or Moderate Periodontitis. **J Periodontol**, Izmir, v.86, n.12, p. 1364-1369, Dec. 2015.
54. APOLINARIO, A.C.; SINDEAUX, R.; FIGUEIREDO, P.T.S. et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. **Dentomaxillofac Radiol**, Brasília, v.45, n.4, p. 20150400, Mar. 2016.
55. GUMUSSOY, I.; MILOGLU, O.; CANKAYA, E. et al. Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. **Dentomaxillofac Radiol**, Rize, v.45, n.5, p. 20150389, May 2016.
56. DE MOLON, R.S.; DE PAULA, W.N.; SPIN-NETO, R. et al. Correlation of Fractal Dimension with Histomorphometry in Maxillary Sinus Lifting Using Autogenous Bone Graft. **Braz Dent J**, São Paulo, v.26, n.1, p. 11-18, Jan/Feb. 2015.
57. WHITE, S.C.; RUDOLPH, D.J. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Los Angeles, v.88, n.5, p. 628-635, Nov. 1999.
58. KURŞUN-ÇAKMAK, E.S.; BAYRAK, S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, Bolu, v.126, n.2, p. 184-191, Aug. 2018.

59. TORRES, S.R.; CHEN, C.S.K.; LEROUX, B.G. et al. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. **Dentomaxillofac Radiol**, Seattle, v.40, n.8, p. 501-505, Dec. 2011.
60. DEMIRALP, K.O.; KURŞUN-ÇAKMAK, E.S.; BAYRAK, S. et al. Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic radiographs of patients with bisphosphonate intake: a preliminary study. **Oral Radiol**, Bolu, v.35, n.1, p. 23-28, Jan. 2019.

2. ARTIGO CIENTÍFICO

Título: Avaliação do osso trabecular e cortical da mandíbula de pacientes oncológicos em uso de medicamentos antirreabsortivos

Resumo:

Objetivo: Avaliar as mudanças e complexidade do osso trabecular da mandíbula em indivíduos com câncer em uso ou não de medicamentos antirreabsortivos, por meio de índices radiomorfométricos panorâmicos e da dimensão fractal (DF).

Métodos: Caracteriza-se por ser um estudo retrospectivo que analisou prontuários clínicos e radiografias panorâmicas de indivíduos com câncer. O grupo de risco (GR) consistiu de 22 indivíduos em uso de ácido zoledrônico (AZ) ou denosumabe, por um período mínimo de 12 meses. O grupo controle (GC) consistiu de 26 indivíduos sem histórico de uso de drogas antirreabsortivas. Medidas lineares foram realizadas para a obtenção dos índices radiomorfométricos panorâmicos e a DF em quatro regiões de interesse (ROIs).

Resultados: No GR, 72.7% dos pacientes faziam o uso do AZ, enquanto 27.3% faziam uso do denosumabe. Óbito foi confirmado em 36.3% nos pacientes do GR, todos decorrentes do câncer ($p = 0.004$). Na análise da DF, os ROIs do ângulo da mandíbula ($p = 0.000$) e da região de pré-molar ($p = 0.005$) do GR demonstraram diferenças significativas na complexidade óssea quando comparados ao GC. Na análise dos índices radiomorfométricos panorâmicos, o índice mental mostrou aumento significativo nas medidas lineares no GR quando comparadas ao GC ($p = 0.008$).

Conclusões: As análises da DF do ângulo da mandíbula e na região de pré-molar do GR demonstraram maior complexidade óssea quando comparadas aos pacientes do GC. Em associação com a análise do índice mental radiomorfométricos, sugerimos que estas localizações são possíveis preditores de mudanças incipientes do osso trabecular da mandíbula em pacientes com câncer em uso de drogas antirreabsortivas.

Palavras-chave: Fractais, Radiografia Panorâmica, Mandíbula, Osteonecrose, Denosumab.

Abstract:

Purpose: To evaluate the changes and complexity of bone trabeculae of the jaw in individuals with cancer who were or were not using antiresorptive drugs through panoramic morphometric indices and fractal dimensions (FDs).

Methods: This was a retrospective study that analyzed clinical records and panoramic radiographs of individuals with cancer. The risk group (RG) consists of 22 individuals using zoledronic acid (ZA) or denosumab for a minimum period of 12 months. The control group (CG) consisted of 26 individuals without a history of the use of any antiresorptive drugs. Linear measurements were performed to obtain the panoramic radiomorphometric indices and the FD in four different regions of interest (ROIs).

Results: In the RG, 72.7% of the patients were using ZA, while 27.3% were using denosumab. Death was confirmed in 36.3% of RG patients, all due to cancer ($p = 0.004$). In the FD analysis, the ROIs of the mandibular angle ($p = 0.000$) and premolar region ($p = 0.005$) of the RG showed significant changes in bone complexity when compared to the CG. In the analysis of panoramic radiomorphometric indices, the mental index showed a significant increase in linear measurements of the RG when compared to the CG ($p = 0.008$).

Conclusions: The FD analysis of the mandibular angle and premolar angle regions of the RG showed greater bone complexity when compared to patients in the CG. In association with the radiomorphometric analysis of the mental index, we suggest that these locations are possible predictors of incipient changes in the mandibular bone trabeculate in cancer patients using antiresorptive drugs.

Keywords: Fractals, Panoramic radiography, Mandible, Osteonecrosis, Denosumab.

Júlia dos Santos Vianna Néri¹, Frederico Sampaio Neves², Iêda Margarida Crusóé Rocha Rebello³, Luciana Castro Garcia Landeiro⁴, Clarissa Mathias⁵, Eduardo Dias de Moraes⁶, Luciana Maria Pedreira Ramalho⁷

¹ Doutoranda em Odontologia e Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde da Universidade Federal da Bahia.

² Professor Adjunto na área de Radiologia Odontológica da Universidade Federal da Bahia.

³ Professora Titular na área de Radiologia Odontológica da Universidade Federal da Bahia.

⁴ Doutora em Oncologia clínica pela Universidade de São Paulo.

⁵ Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia.

⁶ Especialista em Hematologia/Oncologia pela Thomas Jefferson University.

⁷ Professora Titular na área de Propedêutica da Universidade Federal da Bahia.

Introdução

Os medicamentos antirreabsorptivos estão inseridos em um cenário clínico relevante na área da saúde, principalmente na área da oncologia. Neste panorama, são amplamente utilizados no intuito de limitar o desenvolvimento ou a progressão da doença óssea metastática [1]. Este efeito pode ser explicado pelo seu mecanismo de ação, já que atuam diretamente no processo de remodelação óssea, por meio da inibição da diferenciação celular das células precursoras dos osteoclastos, inibição da atuação dos osteoclastos plenamente diferenciados e indução da apoptose dessas células [2]. Embora o ácido zoledrônico e o denosumabe tenham em comum a função de reduzir a atividade dos osteoclastos, estes se diferenciam com relação aos seus mecanismos de ação: o ácido zoledrônico integra-se ao osso, impedindo o efeito inibitório dos osteoclastos maduros, enquanto que o denosumabe impede a ligação RANK-L ao seu receptor RANK [3].

Apesar das medicações antirreabsortivas terem ampliado a sua presença nos protocolos oncoterápicos, o uso prolongado do ácido zoledrônico e do denosumabe, aumentam o risco do comprometimento da qualidade óssea por excesso da supressão da reabsorção óssea e da angiogênese [4]. Neste contexto, a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos – do inglês *medication-related osteonecrosis of the jaw* (MRONJ) é a complicação adversa de maior impacto clínico relatada decorrente destas medicações [2] e, por vezes, subdiagnosticada, o que contribui para o comportamento refratário e morbidade da doença [5].

Pacientes assintomáticos em tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsortivos já são considerados em risco de MRONJ [4]. Portanto, faz-se necessário novas abordagens na detecção de sinais específicos radiográficos incipientes em exames mais rotineiramente solicitados pelo cirurgião-dentista, como a radiografia panorâmica, que possam ser caracterizados como marcadores e preditores de alterações da arquitetura óssea de pacientes em risco para MRONJ.

A estrutura óssea mandibular pode ser afetada por doenças sistêmicas ou locais, ou ainda por tratamentos médicos que influenciem alterações na densidade mineral óssea [6], e esta avaliação óssea pode ser feita por meio da análise dos índices radiomorfométricos panorâmicos. Estes índices são amplamente avaliados em pacientes com doenças sistêmicas, como a osteoporose ou osteopenia [7], diabetes *mellitus* [8], hiperparatireoidismo secundário decorrente de doença renal crônica [9] e doença celíaca [10]. Ainda, os efeitos do uso de corticosteroide intravenoso [11] e da hiperlipidemia [12] nos ossos maxilares também já foram avaliados por meio dos índices radiomorfométricos.

Outro método que pode ser empregado na análise de alterações trabeculares ósseas é a dimensão fractal (DF), técnica matemática que auxilia na quantificação de estruturas complexas e descrição da microarquitetura óssea [13-15]. Uma vez que o osso trabecular possui características fractais, tais como autossimilaridade e a falta de um intervalo bem definido devido a uma estrutura ramificada, o estudo da DF é adequado para pacientes sob tratamentos médicos que influenciam na densidade mineral óssea [14].

A determinação de mudanças radiográficas precoces na arquitetura óssea de pacientes oncológicos usando medicamentos antirreabsortivos pode ajudar os profissionais de saúde no planejamento, tratamento e condução destes casos, com o intuito de acompanhar o processo evolutivo e de cura da MRONJ. Até o presente momento, no melhor do nosso conhecimento, nenhum estudo analisou alterações no trabeculado ósseo de pacientes oncológicos considerados em risco para MRONJ, pelo uso de ácido zoledrônico e denosumabe, por meio das diversas

análises dos índices radiomorfométricos panorâmicos e da DF. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a arquitetura óssea da mandíbula de pacientes oncológicos em uso de drogas antirreabsortivas e sem diagnóstico clínico de MRONJ, por meio dos índices radiomorfométricos e da dimensão fractal em radiografias panorâmicas.

Materiais e Métodos

O atual estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (nº 10477819.0.0000.024). As informações coletadas foram obtidas através de amostra de conveniência composta por radiografias panorâmicas de pacientes oncológicos referenciados para uma clínica privada de tratamento oncológico na cidade de Salvador, Bahia, Brasil.

Seleção da amostra

Este foi um estudo retrospectivo que incluiu em sua amostra primária 237 prontuários clínicos de pacientes com diagnóstico de câncer, em uso de Zometa® ou Prolia®, durante o período de 2019 a 2021. O primeiro filtro de seleção para estes prontuários se deu a partir dos critérios de exclusão, baseados em prontuários que fornecessem dados sobre tratamento prévio de radioterapia dos maxilares (n = 24); tratamento com ressecção cirúrgica parcial ou total dos maxilares (n = 12); histórico de cirurgia ortognática (n = 3); histórico de fratura dos maxilares (n = 11); histórico prévio de diagnóstico de outras neoplasias malignas com uso de antirreabsortivos no passado (n = 12); diagnóstico prévio de osso necrótico exposto ou osso capaz de ser sondado através de fistula, com duração maior que oito semanas (n = 8); tratamento com antiangiogênico prévio ou atual (n = 46), totalizando 116 pacientes excluídos neste primeiro momento.

Após o refinamento inicial, um total de 121 prontuários clínicos foram selecionados, e uma avaliação secundária foi realizada aplicando-se os critérios de inclusão: administração mensal de Zometa® 4mg intra-venoso ou Prolia® 120mg subcutânea, há pelo menos 12 meses, presença de doença metastática, existência de radiografia panorâmica de cada paciente após o período mínimo de 12 meses de uso do medicamento antirreabsortivo, realizada na mesma clínica de imagem e a presença de informações relevantes como idade, sexo, diagnóstico, histórico de câncer familiar, uso corrente de corticoide, tipo de medicamento antirreabsortivo, dosagem e número de ciclos, assim como hábitos relacionados a tabagismo e alcoolismo e possíveis óbitos e suas causas.

Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, a amostra final consistiu em 22 prontuários clínicos de indivíduos com diagnóstico de câncer, em uso de Zometa® 4mg ou Prolia® 120mg mensal, por via de administração intravenosa e subcutânea, respectivamente, há pelo menos 12 meses, considerados como grupo de risco (GR), e 26 prontuários clínicos de indivíduos com diagnóstico de câncer, mas sem uso atual ou prévio de medicamentos antirreabsortivos, caracterizados como grupo controle (GC), totalizando 48 prontuários clínicos.

Radiografias Panorâmicas

As radiografias panorâmicas digitais foram realizadas na mesma clínica de imagem, adquiridas por meio do aparelho panorâmico CS K8100 (Carestream Dental, Alemanha), operando em 76 kV e 10 mA, com tempo de exposição em 12,3 segundos. Para a inclusão no estudo, as radiografias deveriam atender aos critérios técnicos de qualidade, no intuito de evitar a distorção de imagem (a posição do paciente era o plano horizontal de Frankfort paralelo ao plano horizontal, e o plano sagital mediano perpendicular ao plano horizontal), bem como fornecer total visualização do osso cortical mandibular. As radiografias panorâmicas utilizadas no presente estudo não possuíam quaisquer lesões mandibulares (como cistos e tumores) ou doenças sistêmicas (como a doença de Paget, osteogênese imperfeita, osteomalácia, osteoporose, osteopetrose, osteodistrofia renal ou hiper – hipoparatiroidismo) que poderiam afetar nas análises da densidade óssea, sem a necessidade, portanto, de exclusão da amostra.

Calibração do examinador

A calibração do examinador para avaliação da DF, índices radiomorfométricos e a presença de picos ósseos nas radiografias panorâmicas foi realizada previamente ao início das análises do presente estudo, em 20 radiografias panorâmicas não pertencentes à amostra, selecionadas de forma aleatória e provenientes da mesma clínica de imagem. Após quinze dias, houve a repetição das análises pelo mesmo examinador. O coeficiente de correlação intraclasse (ICC) foi aplicado nas variáveis quantitativas e o teste kappa utilizado para as variáveis qualitativas. Os valores de ICC indicaram excelente reprodutibilidade intraexaminador para DF (1,0) e para índices radiomorfométricos (0,968), assim como os valores do teste kappa ponderado para as análises qualitativas do Índice da Cortical Mandibular (ICM) (1,0) e teste kappa para análise dos picos ósseos (1,0).

Avaliação dos índices radiomorfométricos panorâmicos

As medidas lineares para os índices radiomorfométricos foram feitas em milímetros (mm) em todas as radiografias panorâmicas usando o *Software* RadioImp® (RadioMemory Ltda., Belo Horizonte, MG, Brasil). Os índices radiomorfométricos panorâmicos avaliados podem ser observados nas figuras 1 e 2.

Índice Cortical Mandibular (ICM)

Referiu-se à morfologia cortical inferior da mandíbula, na região dos pré-molares, categorizada em três grupos: (C1) córtex normal, quando a margem endosteal da cortical mandibular é uniforme e nítida em ambos os lados; (C2) córtex moderadamente erodido, quando a margem endosteal mostra defeitos semilunares (reabsorções lacunares) ou parece formar resíduos corticais endosteais e (C3), córtex severamente erodido ou poroso, quando as camadas da cortical da mandíbula formam resíduos corticais endosteais densos e está claramente porosa [16].

Índice Panorâmico Mandibular (IPM)

Este índice foi caracterizado pela proporção entre a espessura do córtex mandibular e a distância da porção inferior do forame mental ao córtex mandibular [17].

Índice Mental (IM)

Foi realizada a medida da espessura da cortical inferior da mandíbula na região do forame mental. Para isso, após a identificação do forame mental, uma linha perpendicular à tangente da borda inferior da mandíbula foi traçada e medida [18].

Índice Goniaco (IG)

Mensuração da cortical da mandíbula na região do ângulo bissetor formado por duas linhas tangentes a base e ao ramo mandibular [19].

Índice Antegonial (IA)

Caracteriza-se por fornecer uma medida da espessura cortical no local definido por uma linha que se estende da borda anterior do ramo ascendente até a borda inferior da mandíbula [20].

Profundidade da chanfradura antegonial (PCA)

Representada por uma linha que tangencia o corpo e ramo da mandíbula com a medida da região mais posterior da chanfradura antegonial [21].

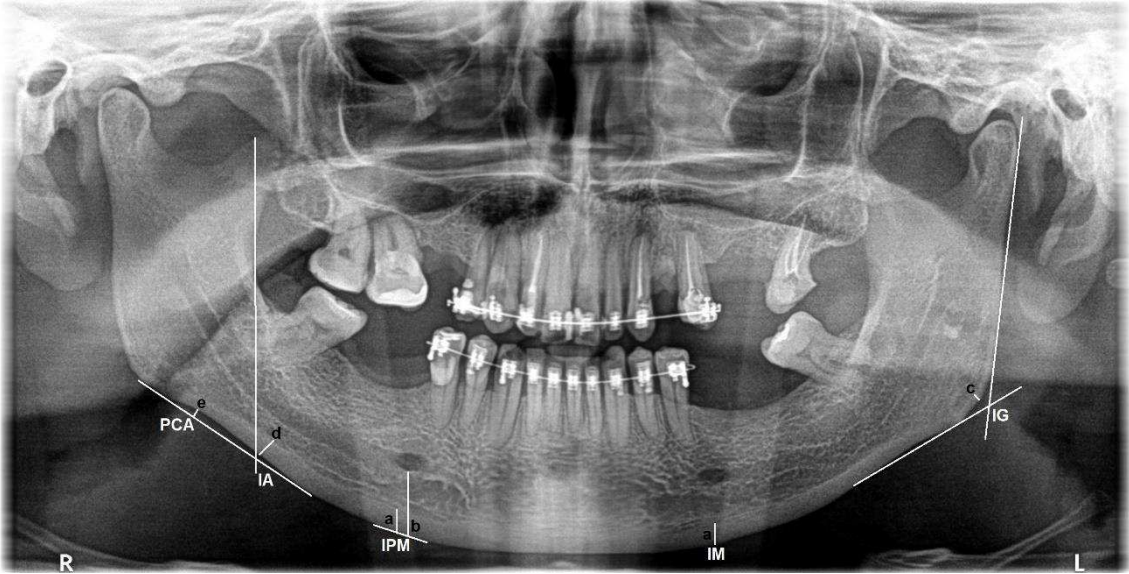


Figura 1: Medidas dos índices radiomorfológicos panorâmicos de interesse no presente estudo. IPM (letras a e b), IM (letra c), IG (letra c), IA (letra d) e PCA (letra e).

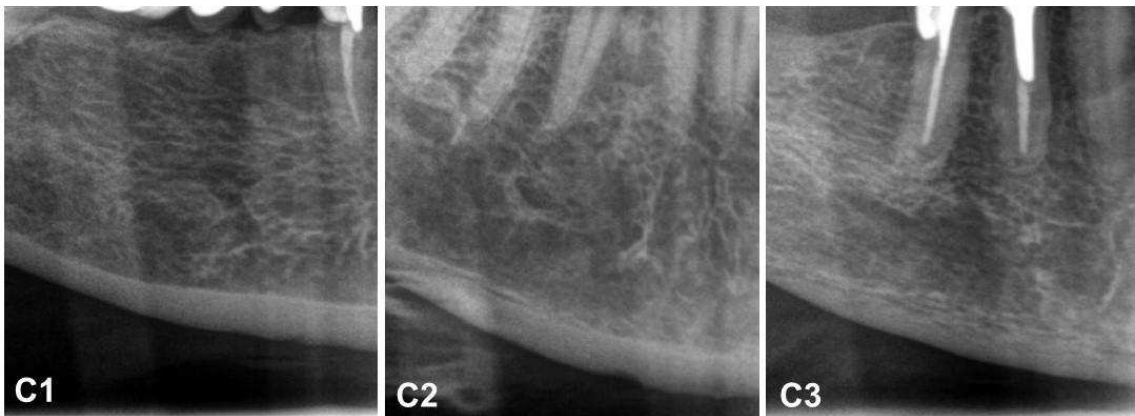


Figura 2: Corte da base da mandíbula na radiografia panorâmica que evidencia a classificação ICM. **C1** – margem endosteal do córtex é uniforme e nítida em ambos os lados; **C2** – margem endosteal possui reabsorção lacunar e/ou resíduo cortical endosteal está presente em um ou ambos os lados; **C3** – presença significativa de resíduo endosteal e porosidade severa na camada cortical.

Avaliação de picos ósseos mandibulares

Mudanças morfológicas, denominadas como picos ósseos, foram caracterizadas como pequenas irregularidades ósseas localizadas na região gonial da cortical mandibular (Figura 3).

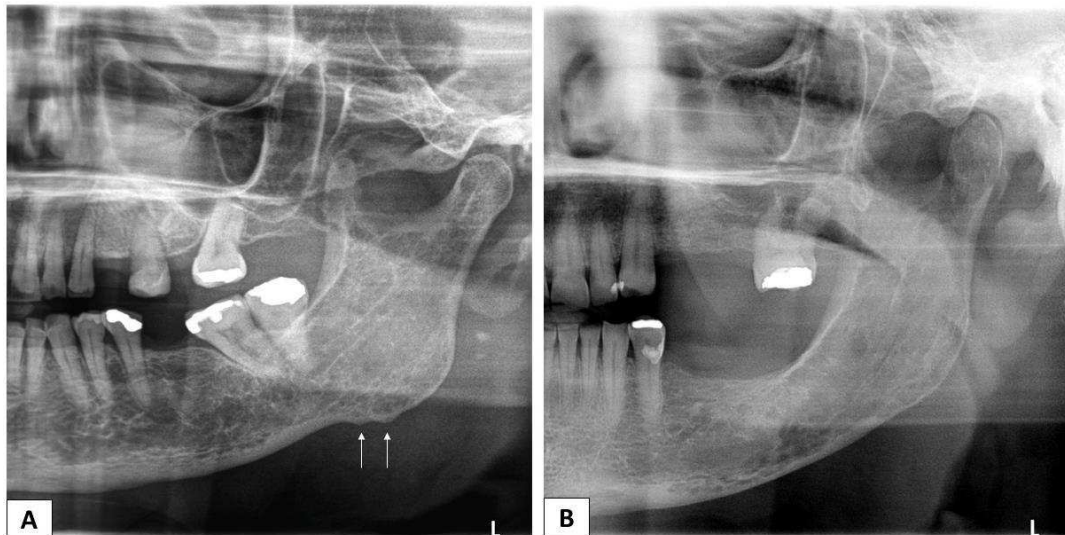


Figura 3: **A** - Picos ósseos localizados na região gonial da cortical mandibular esquerda (setas brancas); **B** – Ausência de picos ósseos na mesma localização anatômica.

Avaliação da Dimensão Fractal

A análise da dimensão fractal foi realizada por meio da utilização do *boxcounting*, preconizada por White & Rudolph [22]. As imagens foram analisadas no *Software ImageJ*, versão 1.3 (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA) e salvas em formato JPEG. Os locais periapicais e periodontais não foram utilizados, a fim de evitar falsa interpretação causada por alterações inflamatórias. As regiões de interesse (ROIs) foram selecionadas da seguinte maneira: região 1: área subcortical da cabeça da mandíbula; região 2: área acima da extensão supracortical do ângulo da mandíbula; região 3: área acima do canal da mandíbula do lado distal do segundo pré-molar; região 4: área anterior ao forame mental [23].

Estes quatro ROIs foram selecionados bilateralmente, cada um correspondendo a uma área de 40 x 40 pixels [10]. Cada ROI foi selecionado a partir da imagem original e duplicado; as imagens duplicadas foram desfocadas com um filtro Gaussiano ($\sigma=35$), utilizado para remover variações de brilho devido à sobreposição suave dos tecidos e espessuras ósseas variáveis; a imagem resultante foi subtraída da imagem original; os espaços da medula óssea e trabéculas foram discriminados entre si adicionando um valor de cinza de 128 a cada local de pixel; a imagem foi então erodida, dilatada e, finalmente, esqueletizada para a dimensão fractal (Figura 4).

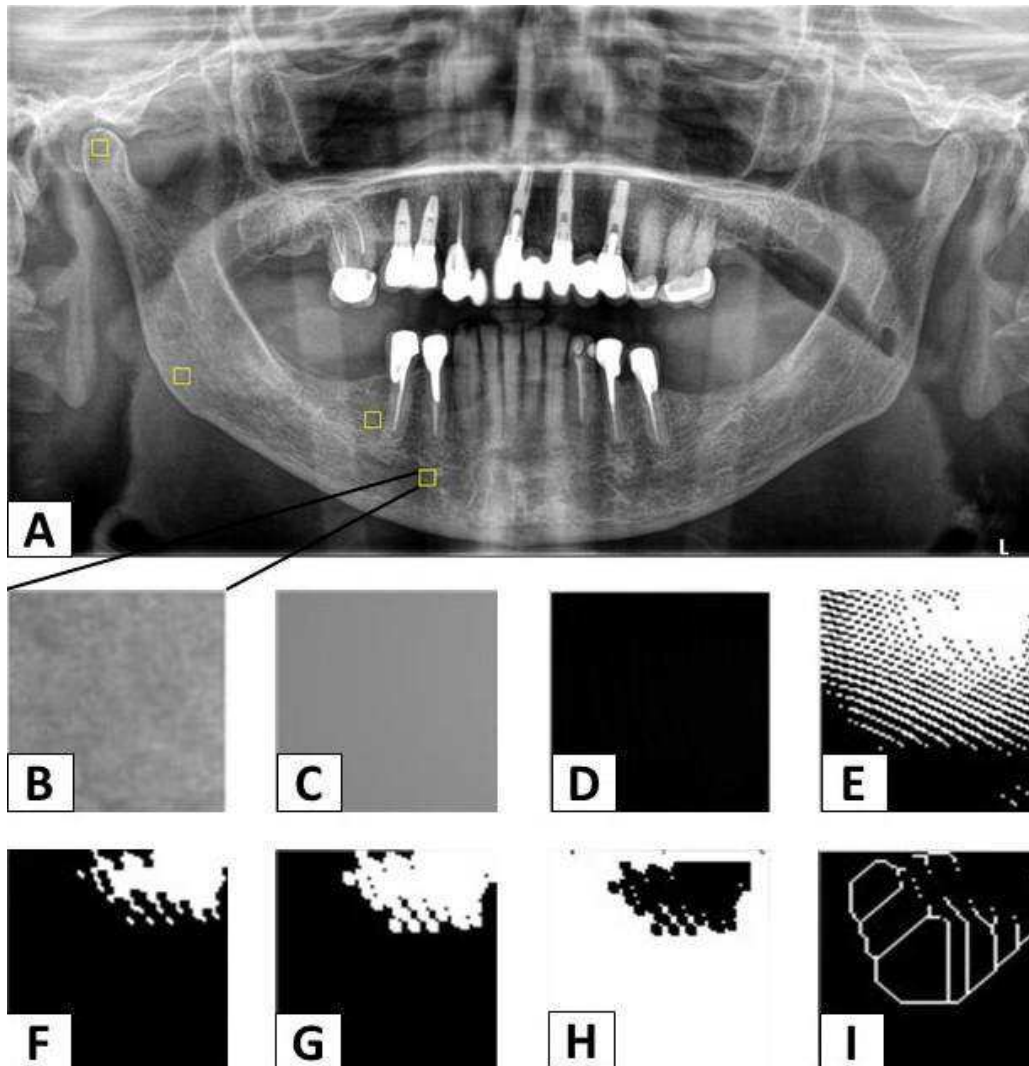


Figura 4: Etapas da análise da dimensão fractal em uma região de interesse selecionada. **A** – Radiografia panorâmica; **B** – Seleção do ROI (40 x 40); **C** – Imagem desfocada com o filtro Gaussiano; **D** – Subtração da região de interesse da imagem original; **E** – Adição de 128 do valor de cinza para cada localização de pixel; **F** – Binarização; **G** – Erosão; **H** – Dilatação; **I** – Esqueletonização.

Análise Estatística

O *Software* SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para análise dos dados. O teste *Qui*-quadrado foi utilizado para comparação das variáveis demográficas (idade, gênero, diagnóstico, estadiamento da doença, histórico de câncer familiar, tabagismo, álcool, uso de corticóide, número de dentes ausentes e frequência de óbito), detecção dos picos ósseos e avaliação do ICM. O teste T de Student foi utilizado na comparação entre os grupos para análise da DF e dos índices radiomorfométricos, adotando-se um nível de significância de 5%.

Resultados

A idade média da amostra foi de 68 anos. No GR, 17 (77,2%) são mulheres, e 50% foram diagnosticadas com câncer de mama. Em ambos os grupos, o tabagismo foi um hábito

comumente negado, com 20 (77%) e 13 (59%) pacientes não fumantes, no GC e GR, respectivamente. Além do consumo do tabaco, avaliou-se também a ingestão de bebidas alcoólicas, com 10 (38,5%) pacientes do GC e 8 (36,4%) pacientes do GR que afirmaram o consumo social.

Avaliou-se que nos grupos do presente estudo, excluindo-se os terceiros molares, a média de dentes ausentes em mandíbula foi de três unidades dentárias, com 14/22 (63,6%) pacientes do GR apresentando mais que quatro dentes perdidos. Com relação à frequência de óbito, apenas 1/26 paciente do GC faleceu e a causa foi o câncer. No GR, 8/22 (36,4%) pacientes foram a óbito, e todos como consequência da doença de base (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas da amostra (n = 48).

| Variável Clínica | Grupo Controle n = 26 (%) | Grupo Risco n = 22 (%) | P |
|---|------------------------------|---------------------------|--------|
| Idade (anos) | | | 0,226 |
| ≤ 67 anos | 14 (53,8) | 8 (36,4) | |
| > 68 anos | 12 (46,2) | 14 (63,6) | |
| Sexo | | | 0,152 |
| Masculino | 11 (42,4) | 5 (22,8) | |
| Feminino | 15 (57,6) | 17 (77,2) | |
| Sítio primário do tumor | | | 0,015* |
| Neoplasia maligna dos brônquios e pulmões | 3 (11,5) | 3 (13,7) | |
| Neoplasia maligna da mama | 6 (23) | 11 (50) | |
| Neoplasia maligna da próstata | 0 (0) | 3 (13,7) | |
| Mieloma múltiplo | 7 (27) | 4 (18,1) | |
| Outras neoplasias malignas | 10 (38,5) | 1 (4,5) | |

| | | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Histórico CA familiar | | | 0,041* |
| Não | 16 (61,5) | 8 (36,4) | |
| Sim | 10 (38,5) | 10 (45,5) | |
| Não informado | 0 (0) | 4 (18,1) | |
| Fumo | | | 0,226 |
| Não | 20 (77) | 13 (59) | |
| Sim | 5 (19,2) | 5 (22,8) | |
| Não informado | 1 (3,8) | 4 (18,2) | |
| Álcool | | | 0,130 |
| Não | 15 (57,7) | 9 (40,9) | |
| Sim | 10 (38,5) | 8 (36,4) | |
| Não informado | 1 (3,8) | 5 (22,7) | |
| Corticóide | | | 0,060 |
| Não | 14 (53,8) | 9 (41) | |
| Sim | 8 (30,8) | 3 (13,6) | |
| Não informado | 4 (15,4) | 10 (45,4) | |
| Número de dentes ausentes | | | 0,141 |
| 1 - 3 | 15 (57,6) | 8 (36,4) | |
| > 4 | 11 (42,4) | 14 (63,6) | |

| | | | |
|--------------|-----------|-----------|--------|
| Óbito | | | 0,004* |
| Não | 25 (96,1) | 14 (63,6) | |
| Sim | 1 (3,9) | 8 (36,4) | |

* Significância estatística

Quando foram analisadas as variáveis relacionadas ao uso do medicamento antirreabsortivo no GR, como o tipo de droga utilizada e o número de ciclos, observou-se que 72,7% dos pacientes faziam uso do ácido zoledrônico, enquanto que apenas 27,3% faziam uso do denosumabe. A média do número de ciclos dos antirreabsortivos foi de $24 \pm 8,39$, com uma média de meses de uso dos medicamentos de $26 \pm 10,32$ (menor tempo de uso de 12 meses e maior de 52 meses).

Ao comparar os ROIs na análise da DF nos GC e GR, as que apresentaram diferenças significativas foram o ângulo da mandíbula ($p = 0,000$) e região de PM ($p = 0,005$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores da dimensão fractal (média e desvio-padrão) por região no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR).

| Dimensão Fractal | GC Média (DP) | GR Média (DP) | P |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Cabeça da mandíbula | 1,6895 (0,0007155) | 1,6895 (0,0005083) | 0,488 |
| Ângulo da mandíbula | 1,6894 (0,0005826) | 1,6897 (0,0002327) | 0,000* |
| Região de PM | 1,6896 (0,0002686) | 1,6894 (0,0008668) | 0,005* |
| Anterior ao FM | 1,6895 (0,0005435) | 1,6896 (0,0004305) | 0,613 |

* Significância estatística

Em relação à morfologia cortical da mandíbula, avaliada de forma bilateral e qualitativa pelo ICM, foi possível avaliar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os GC e GR quando comparados entre si, de acordo com as classificações C1, C2 e C3. No GC, assim como no GR, a maioria dos pacientes foram classificados bilateralmente como C2, 40 (76,9%) e 36 lados (82%) analisados, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 - Estatística descritiva e valor de p das medidas bilaterais do Índice da Cortical Mandibular no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR).

| ICM | Grupo | n (%) | p |
|-----|-------|-----------|-------|
| | | | 0,643 |
| C1 | GC | 4 (7,7) | |
| | GR | 4 (9,0) | |
| C2 | GC | 40 (76,9) | |
| | GR | 36 (82,0) | |
| C3 | GC | 8 (15,4) | |
| | GR | 4 (9,0) | |

Ao analisar os índices radiomorfométricos panorâmicos, observou-se que o único índice estatisticamente significativo entre os GC e GR foi o IM ($p = 0,008$). Entretanto, mesmo sem diferença estatística, os resultados entre os grupos evidenciaram um aumento da média e valores mínimos e máximos do GR em comparação ao GC, com exceção da PCA (Tabela 4). Ao comparar os lados direito e esquerdo dos índices radiomorfométricos panorâmicos de forma isolada por grupo, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) em nenhum índice analisado (Tabela 5).

Tabela 4 - Valores médios (DP), mínimos e máximos dos índices radiomorfométricos panorâmicos IPM, IM, IG, IA e PCA no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR).

| | Grupo | Média (DP) | Mínimo | Máximo | p |
|--|-------|-------------|--------|--------|--------|
| Índice Panorâmico Mandibular (IPM) | GC | 0,31 (0,06) | 0,15 | 0,45 | 0,251 |
| | GR | 0,36 (0,08) | 0,26 | 0,60 | |
| Índice Mental (IM) | GC | 4,30 (0,87) | 2,60 | 6,10 | 0,008* |
| | GR | 5,45 (1,30) | 2,80 | 8,60 | |
| Índice Goniaco (IG) | GC | 1,71 (0,49) | 0,80 | 3,20 | 0,876 |
| | GR | 1,86 (0,52) | 0,9 | 3,30 | |
| Índice Antegonial (IA) | GC | 3,91 (0,84) | 2,10 | 5,50 | 0,271 |
| | GR | 4,56 (1,00) | 2,10 | 6,60 | |
| Profundidade da Chanfradura Antegonial (PCA) | GC | 2,05 (1,29) | 0,30 | 6,30 | 0,129 |
| | GR | 2,05 (0,94) | 0,00 | 3,70 | |

* Significância estatística

Tabela 5 - Valores médios (DP) por lado direito e esquerdo dos índices radiomorfométricos panorâmicos IPM, IM, IG, IA e PCA no Grupo controle (GC) e Grupo de risco (GR).

| Índices Radiomorfométricos | GC | | p | GR | | p |
|--|--------------|---------------|-------|--------------|---------------|-------|
| | Direito (DP) | Esquerdo (DP) | | Direito (DP) | Esquerdo (DP) | |
| Índice Panorâmico Mandibular (IPM) | 0,32 (0,06) | 0,29 (0,06) | 0,166 | 0,36 (0,08) | 0,36 (0,08) | 0,928 |
| Índice Mental (IM) | 4,45 (0,94) | 4,16 (0,77) | 0,229 | 5,50 (1,25) | 5,41 (1,37) | 0,838 |
| Índice Goníaco (IG) | 1,78 (0,53) | 1,65 (0,44) | 0,357 | 1,86 (0,52) | 1,86 (0,54) | 0,978 |
| Índice Antegonial (IA) | 4,04 (0,88) | 3,78 (0,80) | 0,284 | 4,54 (1,13) | 4,58 (0,89) | 0,895 |
| Profundidade da Chanfradura Antegonial (PCA) | 2,20 (1,32) | 1,90 (1,27) | 0,410 | 2,15 (0,94) | 1,95 (0,94) | 0,479 |

Ao avaliar os picos ósseos localizados no córtex da região gonial mandibular, dos lados direito e esquerdo dos grupos do presente estudo, observou-se a ausência dessas protuberâncias ósseas em 42 (80,7%) e 37 pacientes (84,0%) nos GC e GR, respectivamente, sem diferença estatística significativa (Tabela 6).

Tabela 6 - Estatística descritiva da presença ou ausência bilateral de picos ósseos nos grupos controle (GC, n = 52) e grupo de risco (GR, n = 44).

| Picos ósseos | Grupo | n (%) | p |
|--------------|-------|-----------|-----------|
| Ausente | GC | 42 (80,7) | p = 0,671 |
| | GR | 37 (84,0) | |
| Presente | GC | 10 (19,3) | |
| | GR | 07 (15,1) | |

Discussão

Os índices radiomorfométricos e a dimensão fractal são ferramentas de análise de imagem capazes de avaliar a arquitetura e a complexidade óssea dos ossos maxilares. A partir destas análises, o presente estudo visou analisar as alterações do trabeculado ósseo da mandíbula de pacientes oncológicos em uso de drogas antirreabsortivas em altas doses, considerados como em risco para o desenvolvimento da MRONJ. A identificação de possíveis

modificações incipientes na estrutura óssea mandibular destes pacientes pode auxiliar o cirurgião-dentista no seguimento clínico em pacientes com MRONJ, com impacto na preservação e qualidade de vida.

Em comparação com outros ossos do corpo humano, os maxilares apresentam uma concentração maior destes medicamentos antirreabsortivos, justificado pelo fato de se depositarem em áreas com bom suprimento sanguíneo e alta renovação celular. Portanto, os ossos gnáticos possuem um maior risco para a MRONJ. Devido ao crescente número de diagnósticos, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) publicou um documento de posicionamento que alerta para o risco de MRONJ em pacientes com câncer expostos ao ácido zoledrônico em torno de 0 a 18%. A grande variação nas estimativas pode ser explicada pelos períodos diversos de acompanhamento dos estudos clínicos, que variam de 1 a 10 anos. Ainda, quando estes pacientes são comparados aos com câncer mas que não fazem uso do ácido zoledrônico, o risco de desenvolvimento de MRONJ torna-se de 2 a 10 vezes maior [4; 24; 25]. Em pacientes com câncer expostos ao denosumabe, o risco de MRONJ varia de 0 a 6,9%, risco comparável aos pacientes que fazem uso do ácido zoledrônico [4; 26; 27].

Tendo em vista que os pacientes oncológicos em uso de antirreabsortivos já são classificados como em risco para o desenvolvimento da MRONJ [4], faz-se relevante estudar novos sinais de alterações incipientes do trabeculado ósseo, com o intuito de conseguir detectar, de forma cada vez mais precoce e acurada, modificações na estrutura óssea dos maxilares, visto que a maioria das análises realizadas contemplam a doença já instalada clinicamente e em estágios mais avançados [28-30].

Para isso, o presente estudo optou pela utilização da radiografia panorâmica, por se tratar do exame de imagem mais frequentemente solicitado na consulta odontológica inicial, e utilizado rotineiramente para estabelecer o diagnóstico e planejamento do tratamento [31]. Trata-se de um exame de fácil acesso, ao qual é possível realizar mensurações distintas dos lados direito e esquerdo [32], além de possuir menor custo e exposição à radiação em comparação com a tomografia computadorizada [30].

Alguns sinais radiográficos específicos na radiografia panorâmica, baseados no mecanismo de ação das drogas antirreabsortivas, já foram amplamente discutidos: a esclerose óssea, que pode aparecer de forma precoce no processo alveolar, como espessamento da lâmina dura e/ou do córtex na área da linha oblíqua externa; o canal da mandíbula, pode parecer com um contraste mais forte para as estruturas circundantes; e o ganho de tecido ósseo e o efeito antiangiogênico dos bisfosfonatos (BF), que podem levar a sequestro, processos osteolíticos e falhas na consolidação óssea após a extração [30; 33-36].

Para o nosso conhecimento, até o presente momento, poucos foram os estudos que abordaram, de forma simultânea, os índices radiomorfométricos panorâmicos e a dimensão fractal na avaliação da estrutura óssea dos maxilares. Estas análises foram utilizadas nos estudos, principalmente, da osteoporose [37-39] e doenças ósseas, como a osteogênese imperfeita [13]. Entretanto, sabe-se que a MRONJ é raramente relatada entre indivíduos submetidos a terapia com antirreabsortivos para o tratamento de osteoporose, pois o planejamento terapêutico normalmente baseia-se em baixas doses do medicamento por via oral [40; 41], o que difere do presente estudo, ao qual os pacientes foram expostos a altas doses de antirreabsortivos, com vias de administração intravenosa ou subcutânea.

As imagens das radiografias panorâmicas do presente estudo foram transformadas em binárias para os cálculos das DFs nos distintos ROIs previamente selecionados. Tendo em vista que o osso trabecular pode ser caracterizado como uma estrutura complexa [13; 14], pela seleção dos ROIs, torna-se possível adquirir o valor de contagem de caixa, método mais comumente utilizado. Embora a DF seja uma técnica de avaliação da estrutura óssea, resultados controversos são observados ao analisá-la em radiografias panorâmicas de doenças sistêmicas, como a osteoporose [13]. Tende-se a observar que um valor mais alto é associado a uma estrutura óssea mais complexa, com maior densidade e menor porosidade trabecular [15]. Entretanto, embora sem diferença estatística significativa, o estudo de Yasar *et al.* [37] demonstrou média da DF maior em pacientes diagnosticados com osteoporose quando comparados aos sem doença (1.40 e 1.39, respectivamente).

No presente estudo, os ROIs do ângulo da mandíbula ($p = 0,000$) e da região de PM ($p = 0,005$) corroboram com a hipótese de Molon *et al.* [15], visto que no GR houve o aumento da complexidade óssea local quando comparado ao GC. Entretanto, no panorama geral, para as outras regiões de interesse avaliadas, não houve diferença significativa na média da DF entre os grupos do presente estudo. Apesar da diferença significativa na região do ângulo da mandíbula, acreditamos que tal resultado pode ter uma correlação com a inserção do músculo masséter e a possível força mastigatória ou estresse excessivos associados a densidade e qualidade da estrutura mineral óssea desta região. Não foi nosso objetivo avaliar o grau de estresse ou a presença de bruxismo nestes pacientes, mas idealizando que são indivíduos com diagnóstico de uma doença, ainda nos dias de hoje estigmatizante e com tratamentos que impactam na qualidade de vida, não seria improvável que estes pacientes estivessem sob uma carga emocional relevante a ponto de interferir na qualidade e quantidade óssea em áreas específicas da mandíbula.

Demiralp *et al.* [23] avaliaram radiografias panorâmicas de pacientes diagnosticados com tipos diversos de câncer, em uso de BF intravenoso, com o período de administração médio de 28.2 ± 16.1 meses. Embora os autores não tenham observado nenhuma diferença estatística significativa nos mesmos ROIs do presente estudo, pode-se notar que o grupo de estudo apresentou maior média da DF (1.39 ± 0.14) quando comparado ao grupo controle (1.38 ± 0.07). Sahin *et al.* [42] também avaliaram a DF em radiografias panorâmicas de pacientes em estágio inicial e avançado de MRONJ, e encontraram diferenças significativas apenas em um ROI (superior ao canal da mandíbula no lado distal do forame mental, $p = 0.039$). Os autores observaram que a média dos valores da DF no grupo sem exposição óssea foi menor quando comparado ao grupo em estágio mais avançado da doença, embora sem diferença estatisticamente significativa (1.42 ± 0.11 e 1.44 ± 0.18 , respectivamente).

Ao comparar os valores da DF dos GC e GR do presente estudo, sem distinção dos ROIs, as médias obtidas e desvio padrão foram de $1,689570 \pm 0,0005524$ e $1,689591 \pm 0,0005615$, respectivamente ($p = 0,700$), o que sugere um aumento da complexidade óssea nos pacientes em uso de medicamentos antirreabsortivos, ainda que sem diferença estatística significativa. Acreditamos que a análise estatística realizada desta maneira não seja a ideal, visto que a densidade óssea se altera para cada localização de ROI, por isto a DF foi analisada também de forma independente para cada região de interesse no presente estudo. Com base nos nossos resultados e nos estudos supracitados, notamos que no panorama geral, para os diversos ROIs analisados, o uso de medicamentos antirreabsortivos por um período médio de $26 \pm 10,32$ meses não acarretou em uma alteração significativa na complexidade da estrutura óssea dos maxilares. Entretanto, devido à existência de trabalhos que demonstraram a presença de alterações radiográficas específicas em pacientes com MRONJ [43-45], acreditamos que a análise da DF nos pacientes considerados em risco seja relevante, especialmente em mandíbula, visto a proporção de cerca de 100 vezes maior ocorrência da MRONJ no osso alveolar quando comparado a outros locais do esqueleto [29; 46; 47].

No presente estudo, com relação aos índices radiomorfométricos, foi observada a replicabilidade destes em ambos os lados, visto que não houve diferença estatística entre os lados dos GR ou GC. O único índice que mostrou diferença significativa entre os grupos foi o IM ($p = 0,008$), embora todas as outras medidas, com exceção da PCA, tenham demonstrado valores aumentados no GR quando comparados ao GC.

O IM é considerado o mais bem estabelecido para a avaliação de sinais de reabsorção em radiografias panorâmicas na identificação da osteopenia e osteoporose [48], e estudos prévios apontaram relações significativas entre o IM e a densidade mineral óssea [49; 50]. Em

estudo realizado por Hastar *et al.* [48], 487 radiografias panorâmicas de pacientes diagnosticados com osteoporose foram avaliadas por meio do IM, ICM e IPM, e os autores observaram diferenças significativas entre o grupo de estudo e o controle com relação ao IM e IPM. Portanto, acreditamos que a diferença estatística do IM no presente estudo seja um possível preditor para avaliação dos pacientes em risco para MRONJ.

No presente estudo, os valores de IPM também foram maiores no GR, embora sem diferença estatística significativa. Corroborando com este achado, Wazzan *et al.* [51] avaliaram mudanças radiográficas do osso mandibular em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, e também não observaram diferenças significativas no IPM. Entretanto, os autores observaram relação direta da MRONJ com a espessura e nitidez da borda cortical mandibular ($p = 0,0003$), através do ICM. No presente estudo, essa diferença não foi observada, com 36 pacientes do GR (82%) e 40 pacientes do GC (76,9%) sendo considerados como uma classificação C2 [16]. Provavelmente esta diferença entre os trabalhos, seja resultado de uma amostra homogênea com relação a idade ($p=0,226$) no presente estudo, assim como o fato destes pacientes serem considerados apenas como em risco, sem a doença clinicamente instalada.

Kubo *et al.* [31] revelaram uma possível associação da definição do ICM categorizada como C2, e o uso de medicamentos antirreabsortivos. Os autores observaram que a frequência da classificação C2 do lado afetado pela osteonecrose no grupo de pacientes que faziam uso de BF para osteoporose foi significativamente maior quando comparado ao grupo de pacientes que não faziam uso do BF. Esses resultados sugerem que a categorização em C2 pode não indicar, necessariamente, a presença de um defeito ósseo como na definição original, mas que o uso do BF poderia causar uma formação óssea adicional no córtex mais fino, resultando em uma rugosidade da margem endosteal, que seria avaliada como C2. Os autores concluíram que uma mandíbula classificada como C2, ao se tornar inflamada, possui maior frequência para desenvolvimento da MRONJ, ou seja, o ICM classificado como C2 deve ser listado como um possível fator que leva ao desenvolvimento da MRONJ.

Em estudo realizado por Ozcan *et al.* [28], diferenças significativas foram encontradas no ICM entre o lado esquerdo e direito do grupo com osteonecrose dos maxilares associadas ao uso de bisfosfonatos – do inglês *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*, BRONJ - ($p = 0,014$) e também entre o lado comprometido com osteonecrose e o grupo controle ($p<0,0001$). Talvez o fato dos autores terem escolhido a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) para avaliação do ICM seja um dos motivos para a diferença observada em comparação com o presente estudo, além dos pacientes já exibirem a osteonecrose instalada. Ainda, os autores avaliaram através da radiografia panorâmica, o ângulo condilar (AC), ângulo goníaco

(AG), ângulo antegonial (AA) e a profundidade antegonial (PA), entretanto não foram observadas diferenças estatísticas significantes nesta análise de imagem bidimensional. Estes achados corroboram com o presente estudo, ao qual avaliou os IG, IA e PCA, e também não foi possível observar diferenças significativas. Acreditamos que estes resultados possam sugerir que os medicamentos antirreabsortivos sejam capazes de influenciar mudanças morfológicas internas na mandíbula, embora estas mudanças não tenham sido refletidas em valores medidos nos índices radiomorfométricos panorâmicos sob a morfologia externa mandibular.

No presente estudo a PCA também foi avaliada, pois sabe-se que devido à remodelação da região antegonial, enquanto a reabsorção óssea é vista ao longo da margem inferior da mandíbula, a deposição é vista no lado anterior da região antegonial [52]. Ali et al. [53] afirmam que os problemas no crescimento condilar são conduzidos pelo masséter e músculos pterigóide medial até a parte inferior da mandíbula, formando assim a PCA. No presente estudo, a média da PCA no GC foi maior quando comparada ao GR, embora sem diferença estatística. Este resultado é similar ao trabalho de Busra et al. [32], que avaliaram também a PCA em pacientes em uso de BF, e encontraram valores estatisticamente significantes maiores no grupo controle do que no grupo de estudo ($p < 0,05$).

Outros índices também foram avaliados no estudo de Busra et al. [32], e os autores observaram que as medidas do IA dos pacientes em uso de BF foram estatisticamente maiores ($p < 0,05$) do que o grupo controle, diferente do presente estudo que não obteve resultados estatisticamente significantes para este índice e os demais, com exceção do IM. Essa diferença no IA entre os estudos talvez seja explicada pela heterogeneidade da amostra, diferentes diagnósticos clínicos, e falta de informações disponíveis, como tempo de uso dos medicamentos, período de administração e vias de administração, o que torna os critérios de inclusão menos rigorosos quando comparados ao presente estudo.

Uma outra avaliação realizada no presente estudo foi a existência ou ausência de minúsculos picos ósseos, do inglês “*bone peaks*”, caracterizados como alterações morfológicas na cortical da região goníaca mandibular. Embora não tenha sido um dos objetivos deste estudo, durante a análise das radiografias panorâmicas, foi possível observar estas pequenas mudanças ósseas morfológicas. Apesar da ausência de informação sobre o diagnóstico de bruxismo dos pacientes da amostra no prontuário clínico, esta talvez seja uma possível explicação para a presença dos picos ósseos no GC e GR, embora sem diferença estatística (19,3% e 15,1%, respectivamente). O estudo de Isman [21] detectou a presença de picos ósseos em pacientes com diagnóstico de bruxismo quando comparados ao grupo controle ($p = 0,001$), e justificou a aposição óssea como resultado secundário de microfraturas causadas pela força excessiva da

mordida, embora não tenha sido avaliado o estresse mastigatório para confirmar essa associação.

A principal limitação deste estudo retrospectivo foi decorrente da heterogeneidade da população avaliada quanto ao sítio primário da doença e número de ciclos variados dos medicamentos. Entretanto, os resultados deste estudo fornecem pontos de gatilho importantes para futuras pesquisas, sobretudo com relação à avaliação clínica de pacientes oncológicos, no que se diz respeito às condições e hábitos deletérios de saúde oral, assim como a investigação futura de alterações do trabeculado ósseo destes pacientes, principalmente na região do IM, por meio da TCFC, para possível estabelecimento de um índice radiomorfométrico preditor da MRONJ, e a utilização da dimensão fractal como ferramenta de rotina nos pacientes que fazem uso de antirreabsortivo, com foco principal nas regiões de ângulo da mandíbula e pré-molares.

Como conclusão, os resultados do presente estudo demonstraram que na avaliação da dimensão fractal, os ROIs do ângulo da mandíbula e região de pré-molar do grupo de pacientes em risco apresentaram uma maior complexidade óssea quando comparados aos pacientes do grupo controle. A mensuração do índice mental por meio da análise radiomorfométrica panorâmica, em conjunto com as avaliações da dimensão fractal, podem ser possíveis preditores das alterações incipientes do trabeculado ósseo mandibular em pacientes oncológicos em uso do ácido zoledrônico e do denosumabe.

REFERÊNCIAS

1. Kumar V, Sinha RK (2014) Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: An Update. J Maxillofac Oral Surg 13:386–393. <https://sci-hub.se/10.1007/s12663-013-0564-x>
2. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T (2019) Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. J Oral Biosci 61:99-104. **Erro! A referência de hiperlink não é válida.**
3. Baron R, Ferrari S, Russell RG (2011) Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone 48:677-692. <https://sci-hub.se/10.1016/j.bone.2010.11.020>
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T et al (2022) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on Medication-related Osteonecrosis of the jaws - 2022 update. J Oral Maxillofac Surg 80(5): 920–943. <https://sci-hub.se/10.1016/j.joms.2022.02.008>
5. Patel K, Walshaw E, Aranha C (2020) Medication-related osteonecrosis of the jaw. InnovAiT 0:1–6. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1177/1755738019900361>
6. Horner K, Devlin H (1998) The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. Dentomaxillofac Radiol 27:17-21. <https://sci-hub.se/10.1038/sj.dmfr.4600307>
7. Youssif FS, Elshall OA (2020) Reliability of Different Mandibular Radiomorphometric Indices in Prediction of Osteoporosis and Osteopenia. ADJ-for Girls 7:247-253. <https://sci-hub.se/10.21608/adjg.2020.9573.1121>
8. Kurşun-Çakmak ES, Bayrak S (2018) Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 126:184-191. <https://sci-hub.se/10.1016/j.oooo.2018.04.010>
9. Queiroz SM, De Andrade AL, De Oliveira PT et al (2019) Correlation of Radiomorphometric Indices of the Mandible and Biochemical Parameters in Patients with Secondary Hyperparathyroidism Due to Chronic Kidney Disease. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890480/> Eur J Dent 13: 303–309. <https://sci-hub.se/10.1055/s-0039-1688738>
10. Neves FS, Barros AS, Cerqueira GA et al (2019) Assessment of fractal dimension and panoramic radiomorphometric indices in women with celiac disease. Oral Radiol 36:141-147. <https://sci-hub.se/10.1007/s11282-019-00388-z>
11. Belgin CA, Serindere G (2020) Fractal and radiomorphometric analysis of mandibular bone changes in patients undergoing intravenous corticosteroid therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 130:110-115. <https://sci-hub.se/10.1016/j.oooo.2019.12.009>

12. [Günaçar D](#), [Yemenoğlu H](#), [Ustaoglu G](#), [Ariöz O](#) (2021) Effects of hyperlipidemia on trabecular and cortical structures of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 20:20210214. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr.20210214>
13. Apolinário AC, Sindeaux R, Figueiredo PT et al (2016) Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in Osteogenesis Imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofac Radiol* 45: 20150400. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr.20150400>
14. Gumussoy I, Miloglu O, Cankaya E, Bayrakdar IS (2016) Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofac Radiol* 45: 20150389. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr.20150389>
15. de Molon RS, de Paula WN, Spin-Neto R et al (2015) Correlation of Fractal Dimension with Histomorphometry in Maxillary Sinus Lifting Using Autogenous Bone Graft. *Braz Dent J* 26: 11-18. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1590/0103-6440201300290>
16. Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H (1994) Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Den Res* 102: 08-72. <https://sci-hub.se/10.1111/j.1600-0722.1994.tb01156.x>
17. Benson BW, Prihoda TJ, Glass BG (1991) Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:349-356. [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90314-3](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90314-3)
18. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H (1997) Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol* 26: 95-100. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1038/sj.dmfr.4600215>
19. Xie Q, Wolf J, Tilvis R, Ainamo A (1997) Resorption of mandibular canal wall in the edentulous aged population. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 77: 596-600. [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(97\)70101-X](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0022-3913(97)70101-X)
20. [Ledgerton D](#), [Horner K](#), [Devlin H](#), [Worthington H](#) (1999) Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofac Radiol* 1999 28:173-81. <https://sci-hub.se/10.1038/sj/dmfr/4600435>
21. Isman O (2021) Evaluation of jaw bone density and morphology in bruxers using panoramic radiography. *J Dent Sci* 16:676-681. <https://sci-hub.se/10.1016/j.jds.2020.09.008>
22. White SC, Rudolph DJ (1999) Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88:628–35. [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70097-1](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70097-1)
23. Demiralp KO, Kurşun-Çakmak ES, Bayrak S, Akbulut N, Atakan C, Orhan K (2019) Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic

- radiographs of patients with bisphosphonate intake: a preliminary study. *Oral Radiology* 35:23–28. <https://sci-hub.se/10.1007/s11282-018-0321-4>
24. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z (2014) Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 19:403-10. <https://sci-hub.se/10.1007/s10147-013-0561-6>
 25. Coleman R, Woodward E, Brown J et al (2011) Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01–04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 127:429–438. <https://sci-hub.se/10.1007/s10549-011-1429-y>
 26. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al (2011) Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125-1132. <https://sci-hub.se/10.1016/j.yonc.2011.07.021>
 27. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813-22. [https://sci-hub.se/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://sci-hub.se/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
 28. Ozcan G, Sekerci AE, Gonen ZB (2016) Are there any differences in mandibular morphology of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws?: a case-control study. *Dentomaxillofac Radiol* 45: 20160047. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr.20160047>
 29. Torres SR, Chen CS, Leroux BG et al (2015) Mandibular Inferior Cortical Bone Thickness on Panoramic Radiographs in Patients using Bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 119:584-92. <https://sci-hub.se/10.1016/j.oooo.2015.02.005>
 30. Cardoso CL, Barros CA, Curra C (2017) Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent* 2017:3190301. <https://sci-hub.se/10.1016/j.oooo.2017.05.333>
 31. Kubo R, Ariji Y, Taniguchi T, Nozawa M, Katsumata A, Ariji E (2018) Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Radiol* 34:151–160. <https://sci-hub.se/10.1007/s11282-017-0293-9>
 32. Busra T, Guldane M (2019) Evaluation of Mandibular Morphometry in the Bisphosphonate Users. *Int J Morphol* 37:654-663. <https://sci-hub.se/10.4067/s0717-95022019000200654>
 33. Devlin H, Greenwall-Cohen J, Benton J, Goodwin TL, Littlewood A, Horner K (2018) Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br Dent J* 224:26-31. <https://sci-hub.se/10.1038/sj.bdj.2017.1001>

34. Soundia A, Hadaya D, Mallya S, Aghaloo T, Tetradis S (2018) Radiographic predictors of bone exposure in stage 0 MRONJ patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 126:537-544. <https://sci-hub.se/10.1016/j.oooo.2018.08.005>
35. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V et al (2010) Radiographic Findings in Bisphosphonate Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68:2232-2240. <https://sci-hub.se/10.1016/j.joms.2010.05.003>
36. Klingelhofer C, Klingelhofer M, Muller S, Ettl T, Wahlmann U (2016) Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofac Radiol* 45: 20160065. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr.20160065>
37. Yasar F, Akgunlu F (2006) The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 35:1-9. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr/97652136>
38. Barngkgei I, Halboub E, Almashraqi A (2019) Effect of bisphosphonate treatment on the jawbone: an exploratory study using periapical and panoramic radiographic evaluation. *Oral Radiol* 35:159-170. <https://sci-hub.se/10.1007/s11282-018-0358-4>
39. Mostafa RA, Arnout EA, Abo el-Fotouh MM (2016) Feasibility of Cone Beam Computed Tomography Radiomorphometric Analysis and Fractal Dimension in Assessment of Postmenopausal Osteoporosis in Correlation with Dual X-ray Absorptiometry. *Dentomaxillofac Radiol* 45:20160212. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr.20160212>
40. Otto S, Sotlar K, Ehrenfeld M, Pautke C (2011) Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. *J Med Case Rep* 5:477. <https://sci-hub.se/10.1186/1752-1947-5-477>
41. Ulmner M, Jarnbring F, Topping O (2014) Osteonecrosis of the Jaw in Sweden Associated With the Oral Use of Bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 72:76-82. <https://sci-hub.se/10.1016/j.joms.2013.06.221>
42. Sahin O, Odabas O, Demiralp KO, Kursun-Cakmak ES, Aliyev T (2019) Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 128:78-86. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.03.002>
43. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z (2008) Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105:358-64. <https://sci-hub.se/10.1016/j.tripleo.2007.08.040>
44. Gönen ZB, Asan CY, Zararsiz G, Kiliç E, Alkan A (2018) Osseous changes in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 47:20170172. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr.20170172>

45. Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN (2012) Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114:S19-25. <https://sci-hub.se/10.1016/j.tripleo.2011.08.016>
46. Allen MR, Burr DB (2009) The Pathogenesis of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many 5 Hypotheses so Few Data. *K Oral Maxillofac Surg* 67:61-70. <https://sci-hub.se/10.1016/j.joms.2009.01.007>
47. Bauss F, Pfister T, Papapoulos S (2008) Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat. *J Bone Miner Metab* 26:406–408. <https://sci-hub.se/10.1007/s00774-007-0837-x>
48. Hastar E, Yilmaz HH, Orhan H (2011) Evaluation of Mental Index, Mandibular Cortical Index and Panoramic Mandibular Index on Dental Panoramic Radiographs in the Elderly. *Eur J Dent* 5: 60–67.
49. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A et al (2007) Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: The OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:821-828. <https://sci-hub.se/10.1016/j.tripleo.2006.12.027>
50. Devlin H, Horner K (2002) Mandibular Radiomorphometric Indices in the Diagnosis of Reduced Skeletal Bone Mineral Density. *Osteoporos Int* 13:373–378. <https://sci-hub.se/10.1007/s001980200042>
51. Wazzan T, Kashtwari D, Katz J, Matsumura S (2019) Radiographic bone changes in multiple myeloma patients who developed medication-related osteonecrosis of the jaw: a case control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 128:e170-e171. <https://sci-hub.se/10.1016/j.oooo.2019.01.052>
52. Dutra V, Yang J, Devlin H, Susin C (2004) Mandibular bone remodelling in adults: evaluation of panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* 33: 323–328. <https://sci-hub.se/10.1259/dmfr/17685970>
53. Ali IM, Yamada K, Hanada K (2005) Mandibular antegonial and ramus notch depths and condylar bone change. *J Oral Rehabil* 32:1-6. <https://sci-hub.se/10.1111/j.1365-2842.2004.01381.x>

ANEXO 1

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

UFBA - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E IMAGINOLÓGICO DE PACIENTES EM USO DE DROGAS ANTIRREABSORTIVAS INTRA-VENOSAS E ANTIANGIOGÊNICAS

Pesquisador: Luciana Maria Pedreira Ramalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10477819.0.0000.5024

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.555.022

Apresentação do Projeto:

ESTA PESQUISA PRETENDE DESCREVER O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER E/OU METÁSTASE ÓSSEA QUE ESTÃO EM USO DE DROGAS ANTIRREABSORTIVAS INTRA-VENOSAS E ANTIANGIOGÊNICAS E AVALIAR POSSÍVEIS SINAIS PRECOSES DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES ATRAVÉS DA RADIOGRAFIA PANORÂMICA OU TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA, QUE SÃO EXAMES DE IMAGEM DA PRÁTICA ODONTOLÓGICA. O MOTIVO QUE LEVA A ESTE ESTUDO DEVE-SE AO FATO DE QUE AINDA SÃO POUCOS OS TRABALHOS QUE ABORDAM A OSTEONECROSE DOS MAXILARES NO SEU ESTÁGIO INICIAL. A MAIORIA DAS ANÁLISES REALIZADAS CONTEMPLA A DOENÇA JÁ INSTALADA CLINICAMENTE E EM ESTÁGIOS MAIS AVANÇADOS. DESSA FORMA, TORNA-SE IMPORTANTE A ASSOCIAÇÃO ENTRE OS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO PACIENTE, EXAME CLÍNICO, RADIOGRAFIA PANORÂMICA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA, POIS ATRAVÉS DOS EXAMES DE IMAGEM, SERIA POSSÍVEL A DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES ÓSSEAS PRECOSES, ASSIM COMO A OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO E CONSEQUENTEMENTE UMA CONDIÇÃO MAIS FAVORÁVEL PARA O PACIENTE.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de câncer e/ou metástase óssea que estão em uso de drogas antirreabsortivas intra-venosas e antiangiogênicas.

Endereço: Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar
Bairro: Canela **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-150
UF: BA **Telefone:** (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-8965 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

Página 01 de 03

UFBA - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 3.555.022

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TODAS AS AVALIAÇÕES SERÃO REALIZADAS POR PROFISSIONAIS CAPACITADOS QUE SERÃO TREINADOS PARA A PESQUISA. AS AVALIAÇÕES INICIAIS SERÃO REALIZADAS EM UMA SALA ISOLADA, APENAS COM A PRESENÇA DO PACIENTE E A DO PESQUISADOR OU COLABORADOR DA PESQUISA, PARA EVITAR QUALQUER TIPO DE CONSTRANGIMENTO.

AS DOSES DE EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE IMAGEM SERÃO AS MÍNIMAS NECESSÁRIAS E ESTABELECIDAS PELO PRÓPRIO MANUAL DOS APARELHOS, SEM RISCOS À SAÚDE.

O PACIENTE NÃO SERÁ IDENTIFICADO EM NENHUMA PUBLICAÇÃO QUE POSSA RESULTAR ESTE

TRABALHO, POIS OS DADOS SERÃO ORGANIZADOS ATRAVÉS DE CÓDIGOS E APENAS A EQUIPE DA PESQUISA TERÁ ACESSO A SENHA QUE OS PROTEGE OS BENEFÍCIOS DESTES ESTUDOS SÃO RELEVANTES POIS O CONHECIMENTO QUE SERÁ PRODUZIDO ENVOLVE UMA QUESTÃO QUE AINDA GERA MUITAS DÚVIDAS A RESPEITO DO ESTÁGIO INICIAL DE ACOMETIMENTO DA OSTEONECROSE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

PESQUISA PASSÍVEL DE SER REALIZADA

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados, inclusive os solicitados no parecer anterior.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto adequado para ser iniciado

Considerações Finais a critério do CEP:

A plenária acompanha o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|-----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1283105.pdf | 01/08/2019 14:23:09 | | Aceito |
| Outros | termo_anuencia_foufba.pdf | 01/08/2019 14:22:25 | Luciana Maria Pedreira Ramalho | Aceito |
| Outros | termo_anuencia_nob.pdf | 01/08/2019 14:21:31 | Luciana Maria Pedreira Ramalho | Aceito |
| Outros | termo_anuencia_oral_imagem.JPG | 01/08/2019 14:20:13 | Luciana Maria Pedreira Ramalho | Aceito |

Endereço: Av. Araújo Pinho nº 62 - Sala do Comitê de Ética - 4º andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-150
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8965 **Fax:** (71)3283-8965 **E-mail:** cepodobahia@ufba.br

Página 02 de 03

UFBA - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA (FOUFBA) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 3.655.022

| | | | | |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.docx | 24/07/2019 06:37:24 | Luciana Maria Pedreira Ramalho | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA_JULIA.docx | 24/07/2019 06:36:53 | Luciana Maria Pedreira Ramalho | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_UFBA.docx | 14/03/2019 15:13:41 | Luciana Maria Pedreira Ramalho | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto.pdf | 14/03/2019 15:00:06 | Luciana Maria Pedreira Ramalho | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 04 de Setembro de 2019

Assinado por:
FABIOLA BASTOS DE CARVALHO
(Coordenador(a))