CATHARINA SIMIONI DE ROSA

**Diferenciação de granulomas periapicais e cistos radiculares por análise de
textura em imagens de tomografias computadorizada de feixe cônico**

São Paulo

2019

CATHARINA SIMIONI DE ROSA

**Diferenciação de granulomas periapicais e cistos radiculares por análise de
textura em imagens de tomografias computadorizada de feixe cônico**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Rosa, Catharina Simioni De.

Diferenciação de granulomas periapicais e cistos radiculares por análise de textura em imagens de tomografias computadorizadas de feixe cônico / Catharina Simioni de Rosa ; orientador Paulo Henrique Braz da Silva. -- São Paulo, 2019.

76 p. : tab., fig. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original

1. Cisto radicular. 2. Granuloma periapical. 3. Tomografia computadorizada de feixe cônico. I. Silva, Paulo Henrique Braz da. II. Título.

De Rosa, CS. Diferenciação de granulomas periapicais e cistos radiculares por análise de textura em imagens de tomografias computadorizada de feixe cônico. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: / / 2019

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Aos meus pais Marcus e Simone, que sempre me estimularam, incentivaram e me deram forças para que eu pudesse fazer sempre o meu melhor.

Ao meu irmão Marcus, que com sua paciência, sempre estava ao meu lado para amparar meus desabafos.

Aos meus avós paternos Rosa e Luiz (em memória) e maternos Santina (em memória) e Luiz, que sempre me mostraram o poder e a importância do conhecimento, sempre me dando colo quando precisei.

Ao meu namorado Pedro, que caminhando ao meu lado, sempre me incentivou a buscar a excelência profissional.

Dedico também a meus amigos, que compreenderam a minha ausência, quando ela se fez necessária, para que esse trabalho pudesse ser concluído.

Aos meus professores, principalmente ao André e ao Paulo, que compartilharam comigo seus conhecimentos, fazendo parte essencial da minha formação profissional e amadurecimento pessoal.

Finalmente, aos meus colegas de pós-graduação, que me ajudaram e apoiaram para que esse trabalho pudesse ser finalizado.

A todos vocês meu muito obrigada

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Henrique Braz-Silva e co-orientador Prof. Dr. André Luiz Ferreira Costa, meus pais acadêmicos, que desde o início me incentivaram e orientaram para que o trabalho pudesse ser realizado.

Agradeço às minhas colegas Michelle Palmieri e Mariana Bergamini pela grande ajuda na parte clínica e laboratorial do projeto e pela amizade que levarei para a vida toda.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, área de concentração em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais, e do Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal, Radiologia e Imaginologia, pela dedicação e profissionalismo. Vocês foram fundamentais na minha formação.

Agradeço aos dentistas e auxiliares da Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Fundação Faculdade de Odontologia – FFO-FUNDECTO, principalmente na figura de seu coordenador, Prof. Dr. Waldyr Antonio Jorge, que colaboram grandemente para a realização deste trabalho.

Agradeço aos colegas e funcionários do Centro de Pesquisas Clínicas da FOU SP, na figura da Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini que colaboraram imensamente para que os exames de tomografia pudessem ser realizados.

Agradeço a Profa. Dra. Márcia Silva de Oliveira pelo ensino da metodologia da análise de textura e ao Prof. Ms. Dmitry José de Santana Sarmento pela realização das análises estatísticas desse trabalho. Obrigada por compartilharem comigo um pouco do seu conhecimento, contribuindo não só com o trabalho, mas também com minha formação acadêmica.

Agradeço a colaboração de todos que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho fosse realizado.

“Those people who are crazy enough to think they can change the world
usually do.”
Steve Jobs

RESUMO

De Rosa, CS. Diferenciação de granulomas periapicais e cistos radiculares por análise de textura em imagens de tomografias computadorizada de feixe cônico [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Original.

As lesões periapicais inflamatórias estão entre as mais frequentes do complexo maxilofacial, sendo que cistos e granulomas periapicais compõem dois terços dessas lesões em região de mandíbula, onde são mais frequentes. Apesar das características tomográficas destas lesões já estarem bem elucidadas, o diagnóstico imaginológico pode gerar dúvidas, necessitando a realização do padrão ouro histológico. O objetivo deste estudo é investigar a utilidade da análise de textura na caracterização de granulomas e cistos e avaliar sua eficácia na diferenciação entre essas duas lesões comparada com o diagnóstico histológico. O estudo prospectivo foi realizado com a triagem de pacientes atendidos na Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Fundação Faculdade de Odontologia – FFO-FUNDECTO. Quarenta pacientes com diagnóstico de lesão periapical (clínico e imaginológico) e com indicação cirúrgica de tratamento (exodontia) participaram do estudo. Esses pacientes foram encaminhados para o Centro de Pesquisas Clínicas – CEPEC da FOUSP onde foram submetidos a um exame de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) no aparelho Planmeca Pro Max 3D Max (Planmeca Oy, Helsinque, Finlândia). As lesões removidas foram encaminhadas ao Serviço de Patologia Cirúrgica Oral e Maxilofacial do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. As imagens de TCFC foram analisadas por meio do software livre ITK-SNAP v3.4.0, onde a renderização manual da lesão periapical possibilitou realizar medidas de diâmetro (mm) e volume (mm³) das lesões (cisto e granuloma), correlacionando com qualidade do trabeculado ósseo, textura da imagem e o diagnóstico histopatológico. Os dados foram analisados utilizando *Statistical Package for the Social Sciences*, 17.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Foram considerados estatisticamente significantes os dados que tiveram $p < 0,005$, de acordo com a correção FDR. Foram realizados exames histológicos e imaginológicos em 25 dentes de 17 pacientes onde

observamos que 14 pacientes eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino, com idade média de 48 anos. Granulomas periapicais (GP) compuseram 44% da amostra, já cistos radiculares (CR) 56%. O diâmetro variou de 2,168 a 7,093 mm para GP e 3,053 a 8,127 mm para CR ($p=0,055$), e o volume 12 a 286 mm³ para GP e 82,96 a 916,1 mm³ para CR ($p=0,001$). Foram estatisticamente significantes os parâmetros de textura Soma dos Quadrados (para todas as distâncias), Soma das Médias, Soma da Entropia e Entropia (se repetiram duas vezes em posições diferentes) e Correlação, Contraste, Variância da Diferência e Momento da Diferença Inversa (observados uma vez em posições diferentes). Finalmente, nosso estudo observou que CRs apresentam volumes maiores que GPs e que são melhores diferenciados através de um exame 3D. Observamos a análise de textura como um método eficiente e menos invasivo, promissor como instrumento auxiliar de diagnóstico e prognóstico por sua capacidade de diferenciação de áreas pequenas e semelhantes.

Palavras-chave: Cisto Radicular. Granuloma Periapical. Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico.

ABSTRACT

De Rosa, CS. Differentiation of Periapical Granulomas and Radicular Cysts Using Texture Analysis on CBCT Images [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Original.

Inflammatory periapical lesions are among the most frequent in the maxillofacial complex, with cysts and periapical granulomas accounting for two-thirds of these lesions in the mandibular region, where they are more frequent. Although the tomographic characteristics of these lesions are well determined, the imaging diagnosis can generate doubts and thus a gold standard histological examination is needed. The objectives of this prospective study were to investigate the use of texture analysis for characterisation of granulomas and cysts and to assess its efficacy in the differentiation between both lesions in relation to histological diagnosis. The patients attending the Bucco-Maxillofacial Surgery and Traumatology Clinics of the Faculty of Dentistry Foundation (FFO-FUNDECT) were screened. Forty patients with diagnosis of periapical lesion (clinical and imagiological) and indication for surgical treatment (i.e. tooth extraction) participated in the study. They were referred to the Clinical Research Centre (CEPEC) of the University of São Paulo Faculty of Dentistry for computed cone beam tomography (CBCT) examination with a Planmeca Pro Max 3D Max scanner (Planmeca Oy, Helsinki, Finland). The removed lesions were sent to the Maxillofacial Surgery and Oral Pathology unit of the Department of Stomatology of the University of São Paulo Faculty of Dentistry. CBCT images were analysed by using the free software ITK-SNAP version 3.4.0, in which manual rendering of the images allowed the lesions (cyst and granuloma) to be measured in diameters (mm) and volume (mm³), including correlations with quality of the trabecular bone, image texture and histopathological diagnosis. The resulting data were analysed by using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 17.0, (SPSS, inc. Chicago, IL, USA). Statistically significant data were found according to the FDR correlation ($P < 0.005$). Histological and imagiological examinations were performed in 25 teeth of 17 patients, with 14 being female and 11 male with mean age of 48 years old. Periapical granulomas (PG) accounted for 44% of the sample, whereas radicular cysts (RC) for 56%. The

diameter ranged from 2,168 to 7,093 mm for PG and from 3,053 to 8,127 mm for RC ($P = 0.055$) and the volume ranged from 12 to 286 mm³ for PG and from 82.96 to 916.1 mm³ for RC ($P = 0.001$). Sum of squares (for all distances), sum of average, sum of entropy, entropy (repeated twice in different positions), correlation, contrast, difference variance and inverse different moment (observed once in different positions) were the statistically significant texture parameters. Finally, our study has found that RCs have larger volumes than GPs, thus being better differentiated with 3D images. We have concluded that texture analysis is a promising, less invasive and effective method in assisting the diagnosis and prognosis as it allows differentiation of small similar areas.

Keywords: Radicular Cyst. Periapical Granuloma. Cone Beam Computer Tomography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Exemplo de imagem digital. Em (a) Imagem com 5x5 pixels, com valores de cinza entre 0 (preto) e 7 (branco), já em (b) observamos uma representação numérica da imagem.....	32
Figura 2.2 - Exemplificação do cálculo de pixels	33
Figura 4.1 - A esquerda podemos observar o diâmetro em mm medido com o auxílio da ferramenta “modo régua”, já a direita observamos a interface do software ITK-SNAP, juntamente com a renderização manual e o volume em mm ³ adquirido do modelo 3D.....	39
Figura 4.2 - Interface do software OnDemand™.....	41
Figura 4.3 - Interface do software MaZda a direita, com os ROIs de textura a serem calculados e a esquerda o relatório com os parâmetros da análise de textura.....	41
Figura 5.1 - Menor (A) e maior (B) mensuração do diâmetro de granulomas periapicais.....	44
Figura 5.2 - Menor (A) e maior (B) mensuração do diâmetro de cistos radiculares.....	44
Figura 5.3 - Renderização 3D e mensuração do volume em mm ³ . Em verde foi selecionado o remanescente dental e em vermelho a área comprometida pela patologia.....	45
Figura 5.4 - Boxplot esquerdo mostrando o parâmetro de textura Correlação (<i>Correlat</i>) para distância (1,0) com p=0,005, já boxplot da direita mostrando o parâmetro de textura Entropia (<i>Entropy</i>) para distância (1,0) com p=0,033.....	46

Figura 5.5 - Imagens matemáticas (A e B) e tomográfica (C) onde observamos lesão periapical em raiz disto-vestibular de elemento 26. Na imagem A é possível observar claramente a reabsorção radicular externa na raiz relatada já na imagem C, não é possível (seta). Além disso, nas imagens A e B podemos caracterizar o trabeculado ósseo, onde em C não é visível.....55

Figura 5.6 - Imagens matemáticas (A) e tomográfica (B). Podemos observar em A pequenas diferenças na segmentação de camadas de pixels de dentro da LP (#36), não visíveis em B (setas).....55

Figura 5.7 - Imagens matemáticas (A e B) e tomográfica (C). Podemos observar em A e B pequenas diferenças na segmentação de camadas de pixels de dentro da LP (#46), não visíveis em C (setas).....56

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Resultado estatístico para diâmetro e volume. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	46
Tabela 5.2 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (1,0) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 0° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	47
Tabela 5.3 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (0,1) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 45° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	48
Tabela 5.4 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (1,1) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 90° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	49
Tabela 5.5 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (1,-1) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 135° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	50
Tabela 5.6 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (2,0) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 0° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	51
Tabela 5.7 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (0,2) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 45° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	52
Tabela 5.8 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (2,2) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 90° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	53
Tabela 5.9 - Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (2,-2) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 135° . *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
AT	Análise de Textura
CR	Cisto Radicular
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
GP	Granuloma Periapical
LP	Lesão Periapical
COM	Matriz de Co-ocorrência
ROI	Região de Interesse
RM	Ressonância Magnética
RP	Radiografia Periapical
TC	Tomografia Computadorizada
TCFC	Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico

LISTA DE SÍMBOLOS

mm	Milímetros
mm ³	Milímetros Cúbicos
%	Por Cento
™	Marca Registrada (Trading Mark)
®	Marca Registrada (Registered)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	25
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	27
2.1	Lesões Periapicais: Considerações Iniciais	27
2.2	Lesões Periapicais: Diagnóstico e Tratamento.....	28
2.3	Software Livre	30
2.4	Análise de Textura.....	31
3	PROPOSIÇÃO.....	35
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4.1	Atendimento às normas bioéticas	37
4.2	Amostra	37
4.3	Protocolo de obtenção das imagens	38
4.4	Procedimento cirúrgico e avaliação histopatológica.....	38
4.5	Segmentação das imagens.....	39
4.6	Análise de textura.....	40
4.7	Análise estatística	42
5	RESULTADOS.....	43
5.1	Amostra e Avaliação histopatológica.....	43
5.2	Avaliação Imaginológica e Segmentação das Imagens.....	44
6	DISCUSSÃO	57
7	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS	63
	ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

A exposição da polpa dental por fatores como progressão de cárie ou fratura, ocasionando o contato com microrganismos e/ou seus produtos, induzirá uma resposta inflamatória que poderá levar à necrose pulpar. A disseminação desses produtos tóxicos para o periápice formará, neste local, uma lesão periapical, caracterizada pela infiltração de células do sistema imunológico e produção de mediadores inflamatórios. Cistos radiculares (CR) e granulomas periapicais (GP) compõem dois terços dessas lesões inflamatórias em região anterior de maxila, onde são mais frequentes (Silva et al., 2005; Andrade et al., 2013; Bracks et al., 2014; Braz-Silva et al., 2019).

Tradicionalmente sabe-se que GP e CR podem ser diferenciados, através de imagens bidimensionais (2D) devido suas características radiológicas. A literatura indica que esta diferença pode ser vista também por meio de tomografia computadorizada (TC) (Trope et al., 1989, Gbadebo et al., 2014).

Pesquisas anteriores indicaram que a ausência de radiolusência nas radiografias periapicais (RP) não garante que o periápice esteja saudável e sugerem que a realização de uma tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) para esses diagnósticos seria indicada (Paula-Silva, 2009). Essa técnica detecta de 20 a 39% mais lesões periapicais pós intervenções cirúrgicas comparado com as radiografias convencionais (Borden et al., 2013).

A TC tem sido utilizada em medicina desde os anos 70 e foi empregada na odontologia nos anos 80 para estudos endodônticos, seguida do surgimento da tecnologia de feixe cônico (Paula-Silva, 2009). Diferentemente das RP, as imagens de TCFC, por serem tridimensionais (3D), apresentaram vantagens para detecção precoce das LP, seu tratamento e acompanhamento (Tsai et al., 2012; Yilmaz et al., 2017).

A incorporação da TCFC em Odontologia proporcionou uma revolução na informação de procedimentos clínicos que contribuem para planejamento, diagnóstico, tratamento e prognóstico (Estrela et al., 2014), pois excede a capacidade de outras técnicas não invasivas para descrever características do osso

periapical (Tsai et al., 2012), oferecendo uma ferramenta alternativa que evitará possíveis intervenções desnecessárias (Okada et al., 2015).

Tais imagens podem ser trabalhadas por meio de softwares que permitem o uso de modelos 3D para avaliação quantitativa e qualitativa das alterações morfológicas. Atualmente, eles contribuem significativamente para análise de imagens radiográficas, pois fornecem informações adicionais e (Schilling et al., 2014), por meio dos recursos de desenho, medida, contraste, zoom e posicionamento de imagens, podendo realizar um diagnóstico mais refinado e com maior facilidade (Costa et al., 2008).

A análise de textura (AT) é uma técnica matemática, utilizada em imagens 2D e 3D, para quantificação de estruturas complexas que abrange a variação na intensidade de valores do elemento de imagem (*pixel*) adquirido sob certas condições (Raja et al., 2012; Huang et al., 2013). Dentre as abordagens existentes para a extração de parâmetros de textura de uma imagem, a abordagem estatística tem sido a mais utilizada, que calcula os parâmetros de níveis de cinza (matriz de co-ocorrência) de cada fatia 2D (Santos; Castellano, 2016; Albuquerque et al., 2015).

Observamos na literatura um aumento de relatos de casos solucionados com o auxílio da ferramenta 3D, principalmente nas áreas de Endodontia, para monitoramento de lesões periapicais após tratamento endodôntico (Villoria et al., 2017; Schloss et al., 2017) e reabilitação estética (Khan et al., 2015; Coachman et al., 2017).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Lesões Periapicais: Considerações Iniciais

LPs são doenças comuns nos maxilares, causadas pela resposta inflamatória dos tecidos periapicais frente enzimas e toxinas de microorganismos que persistem cronicamente. Quando o estímulo inflamatório não é interrompido, este desencadeia uma necrose pulpar e inicia uma reabsorção óssea local, onde o tecido ósseo é substituído por tecido de granulação, com a presença de um infiltrado com células inflamatórias, formando assim um GP. Se ainda assim o estímulo persistir, os restos epiteliais de Malassez poderão ser estimulados por citocinas e fatores de crescimento a sofrerem divisão e proliferação, evento que poderá desencadear o surgimento de um CR (Suzuki et al., 2001; Hren; Ihan, 2009; Andrade et al., 2013; Villasis-Sarmiento et al., 2017; Braz-Silva et al., 2019).

Os GP e CR estão entre as LP mais comuns, compondo dois terços (70%) de todas as lesões inflamatórias. Quando comparado a ocorrência destas duas lesões, os GP puderam ser observados com maior frequência do que os CR (Koivisto et al., 2012; Andrade et al., 2013; Akinyamoju et al., 2014; Bracks et al., 2014; Sullivan et al., 2016).

Quanto à localização destas lesões, há um consenso entre os autores em relação a região anterior de maxila, acometendo principalmente os incisivos (Carrillo et al., 2008; Koivisto et al., 2012; Bracks et al., 2014; Akinyamoju et al., 2014; Velickovic et al., 2016). A distribuição por idade varia, havendo relatos dos 9 a 80 anos. A média de idade relatada é em torno da terceira e quarta década de vida e é observado em menor frequência em pessoas com idade igual ou menor a 15 anos (Fraga et al., 2013; Bracks et al., 2014; Akinyamoju et al., 2014; Villasis-Sarmiento et al., 2017). Koivisto et al. (2012) ainda vai mais além em seu estudo, quando observou que, 90% dos acometidos por CR e GP de sua amostra de 7146 pacientes, eram caucasianos.

A maioria dos casos de GP e CR mostraram uma suave predileção pelo sexo feminino (Stockdale; Chandler, 1988; Carrillo et al., 2008; Fraga et al., 2013; Bracks et al., 2014; Villasis-Sarmiento et al., 2017), Raitz et al. (2000) justificaram este acometimento pelo fato da cronologia de irrupção no sexo feminino ser antecipada, o que poderia ocasionar uma maturação incompleta do esmalte e maior susceptibilidade à carie. Em um estudo de 104 casos, Akinyamoju et al. (2014) discordou dos demais autores quando observou maior predileção dos CR no sexo masculino.

2.2 Lesões Periapicais: Diagnóstico e Tratamento

Clinicamente as LPs são assintomáticas, descobertas através de um exame radiográfico de rotina. Testes de vitalidade pulpar normalmente ajudam a direcionar o tratamento apropriado para estas lesões, em que não será observado vitalidade pulpar (Sullivan et al., 2016).

Até 1950 era observado uma dificuldade na classificação radiográfica das LPs frente a observação de espessamento radiolúcido periapical e seu tratamento comumente consistia-se em exodontia e limpeza da região, com o tecido removido sempre examinado histologicamente. A partir de 1950 surgiram estudos na tentativa de aumentar a sensibilidade do diagnóstico radiográfico das imagens 2D de GP e CR. (Blum et al., 1951; Priebe et al., 1954).

Apesar de ambas as lesões apresentarem descontinuidade de lâmina dura, conseguimos estabelecer diferenças radiográficas entre as lesões periapicais inflamatórias através das radiografias 2D. CR apresentam-se radiolucidos de limites definidos e corticalizados, pela presença do halo esclerótico. Por outro lado, um GP tem uma aparência difusa e distorcida, podendo ser de qualquer forma (Trope et al., 1989; Gbadebo et al., 2014; Bilodeau; Collins, 2017). Observa-se contradição dos autores em relação ao diâmetro das lesões, Trope et al. (1989) e Gbadebo et al. (2014) estabelecem que CR apresentam-se com diâmetro maior que 10 mm, já os

GP diâmetro menor que 10 mm, Bilodeau e Collins (2017) estabelecem o diâmetro como 20 mm.

Abrahams (2001) relataram que GP aparecem nas imagens sagitais e reconstruções panorâmicas de TCFC, como uma área hiperdensa razoavelmente bem definida no ápice radicular, tipicamente menor que 1 cm de diâmetro, lesões menores podem simplesmente aparecer como áreas hiperdensas em forma de meia lua, cobrindo o ápice da raiz. Nas imagens axiais, podem ter uma aparência em forma de alvo, com o ápice da raiz radiopaca no centro da radiolucência.

Tsai et al. (2012) identificou como principal vantagem das imagens de TCFC a identificação das lesões sem a necessidade de descontinuidade de lâmina dura para sua detecção. Okada et al. (2015), Yilmaz et al. (2017) e Pitcher et al. (2017) relataram que o fornecimento de arquivos de imagens volumétricas, são uma maneira mais precisa e confiável para diagnóstico diferencial de lesões periapicais inflamatórias, podendo determinar com maior exatidão seus limites. Ainda assim, Borden et al. (2013) identificou desvantagens da TCFC quando comparada com as RP como o alto preço e elevada variação de dose potencial de radiação o que, segundo Estrela et al (2009) depende do dispositivo, campo de visão e seleção da técnica escolhida.

Apesar de vários estudos tentarem estabelecer um método de diagnóstico válido para a diferenciação de CR e GP antes da intervenção cirúrgica, sabe-se que o método histológico ainda é o com maior sensibilidade e especificidade de diagnóstico destas lesões (Çalışkan et al., 2016).

Microscopicamente GP podem ser observados quando há infiltrados inflamatórios, com presença predominante de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, porém sem ou com pouco remanescente epitelial e cápsula de tecido conjuntivo denso circundante. Já os CR são revestidos por tecido epitelial pavimentoso estratificado não queratinizado, com espessura variável, e tecido conjuntivo adjacente, circundados por uma leve cápsula fibrosa. O infiltrado inflamatório é misto e contém corpos hialinos (Rushton), podendo também conter depósitos de cristais de colesterol e células gigantes que podem formar nódulos luminais (Shear; Speight, 2008; Çalışkan et al., 2016; El-Naggar, 2017).

O tratamento de eleição já é bem definido na literatura e consiste em terapia endodôntica ou, dependendo de seu acometimento, exodontia do elemento dental ou enucleação da lesão por apicectomia (Bilodeau; Collins, 2017).

2.3 Software de Código Aberto

Nos últimos 20 anos observamos uma grande evolução no desenvolvimento de sistemas para as mais diversas áreas, incluindo a manipulação de imagens para a área médica. Atualmente, existem *software* que permitem visualizar e segmentar imagens de TC e para a renderização de modelos em 3D (Jaffe; Lynch, 1996; Costa et al., 2008). Este processo possibilita informações importantes para o auxílio do ensino e diagnóstico médico, permitindo uma melhor localização das estruturas, planejamentos de cirurgias e análise dos exames (White, 1989).

Um *software* de código aberto ou de código livre refere-se ao programa com direitos autorais que é disponibilizado prontamente para que qualquer pessoa o utilize, estude, modifique ou redistribua, de modo que possa beneficiar a sociedade, sob um contrato com nenhuma ou com poucas restrições, sem ter, o usuário, que pagar por royalties ou licenças (Hahn et al., 2016).

Dentre os *software* mais utilizados, podemos destacar o ITK-SNAP v3.4.0 (<http://www.itksnap.org/>), um programa de código livre capaz de realizar a leitura de imagens médicas (*DICOM – Digital Imaging Communication in Medicine*). Sua principal finalidade é a segmentação manual ou automatizada de estruturas anatômicas de maneira precisa e intuitiva. Com ele é possível, através de suas ferramentas, realizar desenho, medidas (mm), contraste, zoom e posicionamento de imagens (Yushkevich et al., 2006).

2.4 Análise de textura

Com o avanço das técnicas de computação, a AT pôde realizar a quantificação de estruturas complexas de maneira mais eficiente e menos invasiva, através da mensuração da distribuição dos níveis de cinza em uma área de interesse. Estudos anteriores empregaram a AT para caracterizar lesões nas várias regiões do corpo e para distingui-los dos tecidos normais, onde observou-se uma maior heterogeneidade de textura em tecidos patológicos (Raja et al., 2012; Huang et al., 2013; Baldissini, 2013; Lubner et al., 2017).

Podemos entender textura como um conjunto de propriedades intrínsecas da imagem (brilho, cor, tamanho) relacionadas à aparência, estrutura e arranjo das várias partes de um objeto representado na mesma. Normalmente, as imagens utilizadas para fins de diagnóstico são digitais (Haralick, 1973; Materka; Strzelecki, 1998; Oliveira et al., 2009).

Uma imagem digital bidimensional é composta por pequenos retângulos ou *pixels* (picture element) e, no caso tridimensional, é composta por pequenos blocos ou *voxels* (volume element). Cada pixel ou voxel é representado por um conjunto de coordenadas que o localiza no espaço e por um valor específico que representa o nível de cinza daquele elemento na imagem (Haralick, 1979; Materka; Strzelecki, 1998; Oliveira et al., 2009).

Atualmente observamos a AT sendo aplicada majoritariamente em imagens médicas providas de RM e TC. Ganeshan et al. (2009) demonstrou uma predileção à RM devido aos artefatos de imagem (ruído fotônico) observados em imagens de TC, já Juerchott et al. (2018) observou que, em imagens de TCFC, por possuírem menos artefatos que as TC, possuem a mesma sensibilidade que as imagens de RM.

Figura 2.1 - Exemplo de imagem digital. Em (a) Imagem com 5x5 pixels, com valores de cinza entre 0 (preto) e 7 (branco), já em (b) observamos uma representação numérica da imagem

Fonte: Oliveira et al. (2009)

As imagens tridimensionais médicas possuem uma grande quantidade de informações sobre textura que podem ser importantes na prática clínica, na classificação de regiões de interesse similares, por distingui-las através de números, proporcionando ao profissional uma decisão mais refinada da área em que diferenças sutis não podem ser visualizadas devido a limitação da capacidade visual (Oliveira et al., 2009; Castellano et al., 2009).

Existem diversas abordagens para a extração de parâmetros de textura de uma imagem sendo eles estatístico, modelares (baseada em modelos, é mais utilizada) ou por transformações (transformadas). ou por transformações. Para imagens médicas, uma das mais utilizadas é a abordagem estatística, e, dentro desta, a classe de parâmetros mais utilizada tem sido a MCO de níveis de cinza (Santos; Castellano, 2016; Lubner et al., 2017).

Para calcular estes parâmetros, usualmente calculam-se MCOs para fatias 2D da imagem de TCFC, que é 3D (o que demanda um custo computacional menor e ainda assim traz bons resultados). A matriz é calculada definindo uma direção e uma distância, os pares de pixels separados pela distância definida numa certa direção são analisados. Cada entrada da matriz corresponde a um nível de cinza “co-ocorrendo” com outro. Como exemplo vamos definir a distância $d = 1$, para uma imagem hipotética com os níveis de cinza acima (Figura 2.1). Na figura 2.2 temos a forma de construção da matriz em que são computados o número que cada pixel co-ocorre com o outro (olhando para a horizontal). No programa utilizado a varredura é

feita na horizontal ($\theta = 0^\circ$), vertical ($\theta = 90^\circ$), e na diagonal ($\theta = 45^\circ$ e 135°) (Oliveira et al., 2009).

Figura 2.2 – Exemplificação do cálculo de pixels

		nível de cinza			
		0	1	2	3
nível de cinza	0	#(0,0)	#(0,1)	#(0,2)	#(0,3)
	1	#(1,0)	#(1,1)	#(1,2)	#(1,3)
	2	#(2,0)	#(2,1)	#(2,2)	#(2,3)
	3	#(3,0)	#(3,1)	#(3,2)	#(3,3)

Fonte: Oliveira et al. (2009)

Após a construção da matriz são gerados parâmetros estatísticos da mesma. Com base nesses parâmetros, são produzidos mapas de textura (imagens matemáticas) que representam uma visualização dos diversos parâmetros calculados. Em alguns casos, é possível ver diferenças que não eram possíveis na imagem tomográfica, podendo servir como ferramenta de análise, mas que não representam mais a imagem do tecido do ponto de vista biológico (Oliveira et al., 2009; Castellano et al., 2009).

O MaZda v4.6 (<http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda>) é um software para plataforma MS Windows®, em desenvolvimento desde 1998, utilizado para cálculo de parâmetros de textura em imagens digitalizadas. Atualmente o programa é capaz de calcular cerca de 300 parâmetros para a quantificação de uma área de interesse (Szcypinski et al., 2007) e se mostrou de grande utilidade em projetos que utilizavam AT como Oliveira et al. (2009) e Baldissin (2013).

Lubner et al. (2017) observaram que a AT é uma técnica muito promissora que consegue proporcionar uma avaliação radiológica mais objetiva entre tecidos sadios e tecidos patológicos, o que confere uma melhor confiança diagnóstica e suporte às tomadas de decisão.

3 PROPOSIÇÃO

O escopo deste trabalho é investigar se existem alterações de textura nas imagens de TCFC de granulomas e cistos e que não sejam perceptíveis em uma análise visual, comparando-se com o diagnóstico histopatológico.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Atendimento às normas bioéticas

O presente estudo seguiu as normas e diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade de São Paulo sob o parecer CAAE 68731017.0.0000.0075 (ANEXO A).

4.2 Amostra

O estudo prospectivo foi realizado com a triagem de pacientes atendidos na Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Fundação Faculdade de Odontologia – FFO-FUNDECTO, sob coordenação do Prof. Dr. Waldyr Antonio Jorge.

Vinte e cinco pacientes com diagnóstico de lesão periapical (confirmado por exames clínico e imaginológico) e com indicação cirúrgica de tratamento (exodontia) foram incluídos no estudo. Após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B), os pacientes foram encaminhados para a realização de TCFC no Centro de Pesquisas Clínicas da FOUSP.

4.3 Protocolo de obtenção de imagens

Foi utilizado o tomógrafo Planmeca Pro Max 3D Max (Planmeca Oy, Helsinque, Finlândia), com o paciente sentado em tomada rotacional a seguinte padronização: 96 kVp, 12 mA, FOV de 6cm, voxel de 200 μ m, tempo de exposição 12s.

4.4 Procedimento cirúrgico e avaliação histopatológica

Após a aquisição das imagens, os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico de rotina. As lesões removidas, com ou sem o dente associado (CRs e GPs), foram acondicionadas em formol tamponado 10% para o processamento histológico e encaminhadas para o Serviço de Patologia Cirúrgica Oral e Maxilofacial do Departamento de Estomatologia da FOUSP. A análise histopatológica foi realizada por um patologista Oral e Maxilofacial experiente, por microscopia de luz em lâminas corada por hematoxilina e eosina. Foram também coletadas informações como idade, sexo, localização da lesão, tempo de evolução, sintomatologia, características radiográficas e história médica pregressa dos prontuários dos pacientes presentes na clínica de cirurgia oral menor.

4.5 Segmentação das imagens

As imagens tomográficas em formato DICOM (*Digital Imaging Communication in Medicine*) foram analisadas com o uso do ITK-SNAP v3.4.0 (Yushkevich et al., 2006), um *software* de código livre. Após a reconstrução multiplanar e com o auxílio da ferramenta “*modo régua*”, a extensão da lesão foi considerada obtendo o tamanho do maior diâmetro (mm) observado nas fatias de imagens sagitais. As renderizações foram realizadas por meio da segmentação manual da imagem, usando a ferramenta “*modo de segmentação*” do *software*, selecionamos o ROI e delimitamos as estruturas de interesse nos diversos planos. Finalmente, realizamos a reconstrução 3D, na qual, podemos analisar seu volume (mm^3) em “*volume e estatísticas*” (Figura 4.1).

Figura 4.1 - A esquerda podemos observar o diâmetro em mm medido com o auxílio da ferramenta “*modo régua*”, já a direita observamos a interface do *software* ITK-SNAP, juntamente com a renderização manual e o volume em mm^3 adquirido do modelo 3D

4.6 Análise de textura

Para a análise de textura começamos utilizando o software OnDemand3D™ v1.0 (Cybermed, Irvine, EUA) (<https://www.ondemand3d.com>), para converter as imagens sagitais de interesse para extensão BMP (*Bitmap*) (Figura 4.2). As imagens em BMP foram então utilizadas no software MaZda (<http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda>) (Szczypinski et al., 2007) (Figura 4.3) para extração dos seguintes atributos de textura: Segundo Momento Angular (AngScMom), Contraste (Contrast), Correlação (Correlat), Soma dos Quadrados (SumOfSqs), Momento da Diferença Inversa (InvDfMom), Média da Soma (SumAverg), Variância da Soma (SumVarnc), Entropia da Soma (SumEntrp), Entropia (Entropy), Diferença da Variância (DifVarnc), Diferença da Entropia (DifEntrp).

Os parâmetros de textura são calculados por equações matemáticas e significam diferentes medidas de uma mesma imagem. Os mapas de textura são produzidos para cada um dos parâmetros previamente calculados por essas equações na imagem estudada. Cada ponto no mapa representa um valor de textura que corresponde a um ponto da imagem original.

O mapa é representado por uma imagem de níveis de cinza na qual cada valor de textura é representado por um nível de cinza relativo. Existem diversas abordagens para a extração de parâmetros de textura de uma imagem, sendo que para imagens médicas, uma das mais utilizadas tem sido a abordagem estatística, e, dentro desta, a classe de parâmetros mais utilizada tem sido a matriz de coocorrência (MCO) de níveis de cinza. Para calcular estes parâmetros, usualmente calculam-se MCOs para fatias 2D da imagem de TCFC, que é 3D.

Várias informações a respeito da textura de uma imagem estão contidas nas MCOs. Destas matrizes podem ser extraídos parâmetros estatísticos, dentre eles os descritores de Haralick e Shanmugam (1973). Os parâmetros estatísticos de cada fatia são então combinados para fornecer uma estimativa da textura da imagem volumétrica, técnica que vem sendo utilizada em diversos trabalhos (Oliveira et al., 2009; de Baldissin, 2013).

Figura 4.2 - Interface do software OnDemand™

Figura 4.3 - Interface do software MaZda a direita, com os ROIs de textura a serem calculados e a esquerda o relatório com os parâmetros da análise de textura

4.7 Análise estatística

Os diagnósticos imaginológicos das lesões serão comparados com o diagnóstico histopatológico (padrão-ouro). Os valores volumétricos de cada grupo de lesões obtidos pela TCFC, foram avaliados utilizando o teste de Mann-Whitney, uma vez que as amostras não apresentaram distribuição normal. Valores de $p < 0,05$ serão considerados significativos. Os dados foram analisados utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences*, 17.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Observamos que utilizando $p < 0,005$ nossos resultados não se encontraram específicos o suficiente, sugerindo amostras falsas positivas, portanto utilizamos a razão de falsas descobertas (FDR) proposta por Benjamini & Hochberg (1995) para qual $p =$ valor de p , $m =$ total de hipóteses testadas, $a =$ maior valor da amostra, $B =$ taxa de erro, portanto, $p(a) \leq \frac{a}{m} B$ utilizado para corrigir o valor de p e aumentar a confiabilidade dos resultados.

Após aplicada a correção FDR, utilizamos $p < 0,005$ como resultados estatisticamente significante.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra e Avaliação histopatológica

De um total de 25 pacientes com 39 elementos dentais comprometidos por LPs, foram realizados exames histológicos e imaginológicos em 25 dentes de 17 pacientes. Sete pacientes não foram incluídos no estudo, três não compareceram às demais sessões de extração dos elementos dentais comprometidos, dois pacientes não apresentavam LP ao realizarem a exodontia e três não apresentavam área suficiente para a delimitação da área de interesse para análise de textura.

Das 25 LPs incluídas, 14 pacientes eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino, com idade variando de 24 a 72 anos, com média de 48 anos.

GPs compuseram 44% da amostra, já os cistos periapicais 56%. Quatro lesões periapicais foram encontradas em dentes anteriores e 19 em dentes posteriores (Gráfico 5.1). GPs puderam ser observados em 11 mulheres e 7 homens, se mostrando mais comum no sexo feminino que no masculino, já CRs se apresentaram igualmente no sexo feminino (7 casos) e masculino (7 casos).

Gráfico 5.1 - Distribuição de lesões periapicais por grupo dental

5.2 Avaliação Imaginológica e Segmentação das Imagens

As imagens de TCFC de CR e GP foram observadas como uma área hiperdensa de densidade homogênea que apresentavam limites definidos e corticalizados. Em abas as lesões não foi possível observar a presença de lâmina dura, porém as imagens mostraram discreto a severo aumento de espaço pericementário.

Através da ferramenta “*modo régua*” foi possível mensurar, considerando o corte sagital, o maior diâmetro das lesões periapicais que variou de 2,168 a 7,093 mm para GP (Figura 5.1) e 3,053 a 8,127 mm para CR (Figura 5.2).

Figura 5.1 - Menor (A) e maior (B) mensuração do diâmetro de GPs

Figura 5.2 - Menor (A) e maior (B) mensuração do diâmetro de CRs

Para a mensurar o volume das LPs foi necessário realizar a reconstrução 3D da imagem, com auxílio do “modo de segmentação” do software ITK-SNAP v3.4.0 ([http:// www.itksnap.org/download/snap/](http://www.itksnap.org/download/snap/)). Assim, conseguimos observar em “volume e estatísticas” o volume da área de interesse renderizada. O volume obtido variou de variou de 12 a 286 mm³ para GP e 82,96 a 916,1 mm³ para CR (Figura 5.3).

Figura 5.3 - Renderização 3D e mensuração do volume em mm³. Em verde foi selecionado o remanescente dental e em vermelho a área comprometida pela patologia

Tabela 5.1 – Resultado estatístico para diâmetro e volume. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Diâmetro	Cisto Radicular	14	15,50	0.055
	Granuloma Periapical	11	9,82	
Volume	Cisto Radicular	14	17,36	0.001*
	Granuloma Periapical	11	7,45	

5.4 Análise de Textura

Figura 5.4 - Podem ser observados *boxplot* com um comparativo de parâmetros de textura utilizando $p < 0,05$ e $p < 0,005$ para a mesma distância

Os parâmetros de textura para as posições 1 e 2 consideradas na AT encontram-se dispostas nas tabelas abaixo (Tabela 5.2 a 5.9). Observamos que para todas as posições, houve diferença estatisticamente significativa para o parâmetro *Soma dos Quadrados* (*SumOfSqs*), que representa uma medida de variação ou desvio da média.

Ao analisarmos as imagens matemáticas (Figuras 5.5, 5.6 e 5.7) providas como resultado da análise de MCOs pudermos constatar diferenças sutis de coloração em região de lesão periapical em comparação com as imagens

tomográficas. Além disso, também observamos que as imagens matemáticas nos certificaram de áreas de reabsorção radicular externa que não puderam ser constatadas nas imagens tomográficas.

Tabela 5.2 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (1,0) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 0°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(1,0)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(1,0)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,43	0.009
	Granuloma Periapical	11	8,64	
S(1,0)Contrast	Cisto Radicular	14	10,61	0.065
	Granuloma Periapical	11	16,05	
S(1,0)Correlat	Cisto Radicular	14	9,36	0.005*
	Granuloma Periapical	11	17,64	
S(1,0)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,00	0.002*
	Granuloma Periapical	11	18,09	
S(1,0)InvDfMom	Cisto Radicular	14	15,18	0.095
	Granuloma Periapical	11	10,23	
S(1,0)SumAverg	Cisto Radicular	14	9,29	0.004*
	Granuloma Periapical	11	17,73	
S(1,0)SumVarnc	Cisto Radicular	14	10,86	0.101
	Granuloma Periapical	11	15,73	
S(1,0)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,64	0.010
	Granuloma Periapical	11	17,27	
S(1,0)Entropy	Cisto Radicular	14	10,21	0.033
	Granuloma Periapical	11	16,55	
S(1,0)DifVarnc	Cisto Radicular	14	10,61	0.066
	Granuloma Periapical	11	16,05	
S(1,0)DifEntrp	Cisto Radicular	14	10,46	0.052

Tabela 5.3 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (0,1) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 45°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(0,1)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(0,1)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,14	0.016
	Granuloma Periapical	11	9,00	
S(0,1)Contrast	Cisto Radicular	14	9,32	0.005*
	Granuloma Periapical	11	17,68	
S(0,1)Correlat	Cisto Radicular	14	10,07	0.025
	Granuloma Periapical	11	16,73	
S(0,1)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,14	0.003*
	Granuloma Periapical	11	17,91	
S(0,1)InvDfMom	Cisto Radicular	14	15,96	0.023
	Granuloma Periapical	11	9,23	
S(0,1)SumAverg	Cisto Radicular	14	9,29	0.004*
	Granuloma Periapical	11	17,73	
S(0,1)SumVarnc	Cisto Radicular	14	10,93	0.112
	Granuloma Periapical	11	15,64	
S(0,1)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,86	0.016
	Granuloma Periapical	11	17,00	
S(0,1)Entropy	Cisto Radicular	14	9,64	0.010
	Granuloma Periapical	11	17,27	
S(0,1)DifVarnc	Cisto Radicular	14	9,43	0.006
	Granuloma Periapical	11	17,55	
S(0,1)DifEntrp	Cisto Radicular	14	9,50	0.007
	Granuloma Periapical	11	17,45	

Tabela 5.4 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (1,1) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 90°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(1,1)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(1,1)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,43	0.009
	Granuloma Periapical	11	8,64	
S(1,1)Contrast	Cisto Radicular	14	9,71	0.012
	Granuloma Periapical	11	17,18	
S(1,1)Correlat	Cisto Radicular	14	10,93	0.112
	Granuloma Periapical	11	15,64	
S(1,1)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,00	0.002*
	Granuloma Periapical	11	18,09	
S(1,1)InvDfMom	Cisto Radicular	14	15,46	0.059
	Granuloma Periapical	11	9,86	
S(1,1)SumAverg	Cisto Radicular	14	12,21	0.014
	Granuloma Periapical	11	14,00	
S(1,1)SumVarnc	Cisto Radicular	14	10,14	0.029
	Granuloma Periapical	11	16,64	
S(1,1)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,43	0.006
	Granuloma Periapical	11	17,55	
S(1,1)Entropy	Cisto Radicular	14	9,14	0.003*
	Granuloma Periapical	11	17,91	
S(1,1)DifVarnc	Cisto Radicular	14	10,18	0.030
	Granuloma Periapical	11	16,59	
S(1,1)DifEntrp	Cisto Radicular	14	9,93	0.018
	Granuloma Periapical	11	16,91	

Tabela 5.5 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (1,-1) referentes a distância 1 e ângulo (θ) 135°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(1,-1)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(1,-1)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,50	0.007
	Granuloma Periapical	11	8,55	
S(1,-1)Contrast	Cisto Radicular	14	9,71	0.012
	Granuloma Periapical	11	17,18	
S(1,-1)Correlat	Cisto Radicular	14	9,79	0.014
	Granuloma Periapical	11	17,09	
S(1,-1)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,36	0.005*
	Granuloma Periapical	11	17,64	
S(1,-1)InvDfMom	Cisto Radicular	14	16,36	0.010
	Granuloma Periapical	11	8,73	
S(1,-1)SumAverg	Cisto Radicular	14	10,21	0.033
	Granuloma Periapical	11	16,55	
S(1,-1)SumVarnc	Cisto Radicular	14	9,86	0.016
	Granuloma Periapical	11	17,00	
S(1,-1)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,36	0.005*
	Granuloma Periapical	11	17,64	
S(1,-1)Entropy	Cisto Radicular	14	9,29	0.004*
	Granuloma Periapical	11	17,73	
S(1,-1)DifVarnc	Cisto Radicular	14	10,07	0.025
	Granuloma Periapical	11	16,73	
S(1,-1)DifEntrp	Cisto Radicular	14	9,82	0.015
	Granuloma Periapical	11	17,05	

Tabela 5.6 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (2,0) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 0°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(2,0)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(2,0)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,07	0.019
	Granuloma Periapical	11	9,09	
S(2,0)Contrast	Cisto Radicular	14	10,82	0.095
	Granuloma Periapical	11	15,77	
S(2,0)Correlat	Cisto Radicular	14	9,71	0.012
	Granuloma Periapical	11	17,18	
S(2,0)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,00	0.002*
	Granuloma Periapical	11	18,09	
S(2,0)InvDfMom	Cisto Radicular	14	15,46	0.059
	Granuloma Periapical	11	9,86	
S(2,0)SumAverg	Cisto Radicular	14	10,93	0.112
	Granuloma Periapical	11	15,64	
S(2,0)SumVarnc	Cisto Radicular	14	10,07	0.025
	Granuloma Periapical	11	16,73	
S(2,0)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,50	0.007
	Granuloma Periapical	11	17,45	
S(2,0)Entropy	Cisto Radicular	14	10,21	0.033
	Granuloma Periapical	11	16,55	
S(2,0)DifVarnc	Cisto Radicular	14	11,46	0.239
	Granuloma Periapical	11	14,95	
S(2,0)DifEntrp	Cisto Radicular	14	11,04	0.132
	Granuloma Periapical	11	15,50	

Tabela 5.7 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (0,2) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 45°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(0,2)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(0,2)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,21	0.014
	Granuloma Periapical	11	8,91	
S(0,2)Contrast	Cisto Radicular	14	9,46	0.007
	Granuloma Periapical	11	17,50	
S(0,2)Correlat	Cisto Radicular	14	9,86	0.016
	Granuloma Periapical	11	17,00	
S(0,2)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,07	0.003*
	Granuloma Periapical	11	18,00	
S(0,2)InvDfMom	Cisto Radicular	14	15,64	0.043
	Granuloma Periapical	11	9,64	
S(0,2)SumAverg	Cisto Radicular	14	10,71	0.080
	Granuloma Periapical	11	15,91	
S(0,2)SumVarnc	Cisto Radicular	14	9,57	0.009
	Granuloma Periapical	11	17,36	
S(0,2)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,57	0.009
	Granuloma Periapical	11	17,36	
S(0,2)Entropy	Cisto Radicular	14	9,71	0.012
	Granuloma Periapical	11	17,18	
S(0,2)DifVarnc	Cisto Radicular	14	9,29	0.004*
	Granuloma Periapical	11	17,73	
S(0,2)DifEntrp	Cisto Radicular	14	9,86	0.016
	Granuloma Periapical	11	17,00	

Tabela 5.8 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (2,2) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 90°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(2,2)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(2,2)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,50	0.007
	Granuloma Periapical	11	8,55	
S(2,2)Contrast	Cisto Radicular	14	10,55	0.084
	Granuloma Periapical	11	15,86	
S(2,2)Correlat	Cisto Radicular	14	11,71	0.324
	Granuloma Periapical	11	14,64	
S(2,2)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,36	0.005*
	Granuloma Periapical	11	17,64	
S(2,2)InvDfMom	Cisto Radicular	14	15,61	0.046
	Granuloma Periapical	11	9,68	
S(2,2)SumAverg	Cisto Radicular	14	9,93	0.019
	Granuloma Periapical	11	16,91	
S(2,2)SumVarnc	Cisto Radicular	14	9,96	0.020
	Granuloma Periapical	11	16,86	
S(2,2)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,25	0.004*
	Granuloma Periapical	11	17,77	
S(2,2)Entropy	Cisto Radicular	14	10,14	0.029
	Granuloma Periapical	11	16,64	
S(2,2)DifVarnc	Cisto Radicular	14	10,21	0.033
	Granuloma Periapical	11	16,55	
S(2,2)DifEntrp	Cisto Radicular	14	10,00	0.021
	Granuloma Periapical	11	16,82	

Tabela 5.9 – Resultado estatístico dos parâmetros analisados para (2,-2) referentes a distância 2 e ângulo (θ) 135°. *Valores estatisticamente significantes ($p < 0,005$)

PARÂMETRO	LESÃO	N	MEAN RANK	P
Area_S(2,-2)	Cisto Radicular	14	13	1
	Granuloma Periapical	11	13	
S(2,-2)AngScMom	Cisto Radicular	14	16,21	0.014
	Granuloma Periapical	11	8,91	
S(2,-2)Contrast	Cisto Radicular	14	9,71	0.012
	Granuloma Periapical	11	17,18	
S(2,-2)Correlat	Cisto Radicular	14	11,93	0.412
	Granuloma Periapical	11	14,36	
S(2,-2)SumOfSqs	Cisto Radicular	14	9,00	0.002*
	Granuloma Periapical	11	18,09	
S(2,-2)InvDfMom	Cisto Radicular	14	17,21	0.001*
	Granuloma Periapical	11	7,64	
S(2,-2)SumAverg	Cisto Radicular	14	10,57	0.063
	Granuloma Periapical	11	16,09	
S(2,-2)SumVarnc	Cisto Radicular	14	9,86	0.016
	Granuloma Periapical	11	17,00	
S(2,-2)SumEntrp	Cisto Radicular	14	9,64	0.010
	Granuloma Periapical	11	17,27	
S(2,-2)Entropy	Cisto Radicular	14	9,50	0.007
	Granuloma Periapical	11	17,45	
S(2,-2)DifVarnc	Cisto Radicular	14	9,54	0.008
	Granuloma Periapical	11	17,41	
S(2,-2)DifEntrp	Cisto Radicular	14	9,43	0.006
	Granuloma Periapical	11	17,55	

Figura 5.5 - Imagens matemáticas (A e B) e tomográfica (C) onde observamos lesão periapical em raiz disto-vestibular de elemento 26. Na imagem A é possível observar claramente a reabsorção radicular externa na raiz relatada já na imagem C, não é possível (seta). Além disso, nas imagens A e B podemos caracterizar o trabeculado ósseo, onde em C não é visível

Figura 5.6 - Imagens matemáticas (A) e tomográfica (B). Podemos observar em A pequenas diferenças na segmentação de camadas de pixels de dentro da LP (#36), não visíveis em B (setas)

Figura 5.7 - Imagens matemáticas (A e B) e tomográfica (C). Podemos observar em A e B pequenas diferenças na segmentação de camadas de pixels de dentro da LP (#46), não visíveis em C (setas)

Os parâmetros *Soma das Médias* (*SumAverg*), *Soma da Entropia* e *Entropia* (*Entropy*), se repetem duas vezes em posições diferentes e *Correlação* (*Correlat*), *Contraste* (*Contrast*), *Variância da Diferença* (*DifVarnc*) e *Momento da Diferença Inversa* (*InvDfMom*) foram observados relevantes apenas uma vez em posições diferentes. Não foi possível observar diferenças entre as imagens tomográfica e matemática para estes parâmetros. Isto pode ter ocorrido devido ao *n* pequeno utilizado, sugerindo, portanto, a necessidade de estudos futuros.

6 DISCUSSÃO

A avaliação das LPs antecipadamente ao ato cirúrgico mostrou-se de extrema importância para sua conduta terapêutica e o sucesso do procedimento (Pitcher et al., 2017). Para isso, técnicas cada vez mais modernas vem se desenvolvendo, dentre elas, a análise de textura.

Para a aquisição das imagens 3D dentárias e realização da AT temos como opção duas tecnologias diferentes, a RM onde não há utilização de radiação ionizante, além do alto contraste dos tecidos moles fornecidos pelo exame, permitindo uma melhor avaliação dos componentes teciduais ou a TCFC onde utilizamos a radiação ionizante (Juerchott et al., 2018).

Apesar desta vantagem, a RM se apresenta como um exame muito mais desgastante ao paciente devido seu tempo de realização e sonoridade do aparelho. Em 2015 Geibel e colaboradores publicaram um estudo de viabilidade da RM frente à TCFC e encontraram que ambas tecnologias se apresentavam iguais em sensibilidade. Contudo, a RM apresenta um alto custo para a realização do exame.

No total, após a análise histológica, detectamos 30% a mais de CR do que GP, discordando da literatura consultada (Koivisto et al., 2012; Andrade et al., 2013; Akinyamoju et al., 2014; Bracks et al., 2014; Sullivan et al., 2016), fator esse que pode ser explicado pela amostra do estudo.

Em relação ao sexo, nosso estudo concordou com a literatura ao observarmos uma suave predileção pelo sexo feminino (1,3:1). Particularmente observamos os GP ocorrendo em maior taxa no sexo feminino (1,75:1), já os CR, na mesma proporção entre os sexos (1:1). Observamos resultados semelhantes também em relação a idade de acometimento, ocorrendo em média na quarta década de vida (Stockdale; Chandler 1988; Carrillo et al., 2008; Fraga et al., 2013; Bracks et al., 2014; Villasis-Sarmiento et al., 2017).

Diferente do relatado por Carrillo et al. (2008), Koivisto et al. (2012), Bracks et al. (2014), Akinyamoju et al. (2014) e Villasis-Sarmiento et al. (2017), nosso estudo encontrou maior acometimento de região posterior de mandíbula, onde os grupos dentais mais acometidos foram molares inferiores, seguidos por molares superiores e pré-molares superiores.

O ITK-SNAP é um software de segmentação de estruturas anatômicas em imagens biomédicas. O software é gratuito, de código aberto e multiplataforma mostrando-se o software mais adequado para a realização de renderizações de áreas pequenas e com riqueza de detalhes pois, com a ferramenta de segmentação manual observamos nitidamente ROIs mesmo que pequenos (Costa et al., 2008; Yushkevich et al., 2006). Autores como Villoria et al. (2017) e Schloss et al. (2017), já demonstraram a eficácia do programa para o estudo de lesões periapicais (mensurações e renderizações).

Considerando o corte sagital, a variação do diâmetro das LPs encontrado variou de aproximadamente 2,2 a 8,1 mm. Carillo et al em 2008 observou, em seu estudo de 70 casos por radiografias panorâmicas, uma variação de aproximadamente 5,0 a 30,0 mm.

O volume obtido variou de variou de 12 a 286 mm³ para GP e 82,96 a 916,1 mm³ para CR. Bracks et al. (2014) encontrou, em seu estudo com 30 CR o volume variando de 48 a 7875 mm³, já Pitcher et al. (2017), estudou 118 casos pré-cirúrgicos de LPs em TCFC, onde encontrou a maior quantidade de casos de volume dos GPs variando de 30,7 a 101,7 mm³ e de CRs variando de 77,7 a 430,7 mm³.

A análise metodológica utilizada neste estudo para AT demonstrou diferenças estatisticamente significantes para o grupo das duas lesões periapicais comparadas (CR e GP). O fato de que alterações na textura são detectáveis pode estar relacionada a fisiopatologia das lesões, onde, em granulomas, observamos um conteúdo celular patológico similar ao fisiológico, já em cistos, temos alteração deste conteúdo por um material semi-sólido, resultado da necrose por liquefação das células epiteliais (Suzuki et al., 2001; Hren; Ihan, 2009; Andrade et al., 2013; Villasis-Sarmiento et al., 2017).

O parâmetro de textura Soma dos Quadrados apareceu estatisticamente relevante em todas as distâncias calculadas ($d=1$ e 2 e $\theta=0^\circ$, 45° , 90° e 135°), onde foi possível observar claras diferenças entre a imagem matemática e tomográfica, se mostrando grande aliado ao diagnóstico das lesões. Foi possível observar, nas imagens matemáticas, reabsorções externas, diferenciação de trabeculado ósseo e áreas com diferentes tonalidades de cinza na região de lesões periapicais.

A Soma dos Quadrados está associada à variância dos dados da imagem, ou seja, quanto nossos valores se encontram afastados dos valores esperados (Ito et al., 2009; Oliveira et al., 2009; Baldissin et al., 2013). Ao observarmos relevância estatística neste parâmetro, podemos concluir que os valores de textura deste se encontram próximos ao esperado.

A Diferença da Variância, como o próprio nome diz, é uma medida de dispersão que calcula a diferença de todas as variâncias para uma determinada distância (Ito et al., 2009; Oliveira et al., 2009; Baldissin et al., 2013). Este parâmetro está associado a Soma dos Quadrados, e se mostrou relevante em apenas uma direção vertical ($d=1$ e $\theta=135^\circ$).

Entropia e Soma da Entropia são parâmetros relacionados a desordem ou heterogeneidade dos níveis de cinza nas lesões (Ito et al., 2009; Oliveira et al., 2009; Baldissin et al., 2013). Observamos estes parâmetros matematicamente significantes na avaliação de co-ocorrência com deslocamentos agudo ($d=1$ e $\theta=45^\circ$ e $d=2$ e $\theta=45^\circ$) e obtuso ($d=1$ e $\theta=135^\circ$), sugerindo que estas lesões sejam mais uniformes no sentido horizontal e vertical que em suas diagonais.

O parâmetro de Correlação, que avalia a medida da dependência linear dos tons de cinza em uma imagem (Ito et al., 2009) foi significativo na avaliação de co-ocorrência com deslocamento horizontal ($d=1$ e $\theta=0^\circ$).

O Contraste em AT representa o intervalo de distribuição de tons de cinza em um determinado conjunto de pixels adjacentes. Quanto menor este valor, mais próxima da diagonal principal estará a matriz de co-ocorrência da imagem, indicando um padrão de tons dos pixels analisados. Por outro lado, o Momento da Diferença Inversa avalia a proximidade dos tons dos pixels, sendo inversamente proporcional ao valor do Contraste (Ito et al., 2009). Estes parâmetros se apresentaram significantes, respectivamente, nos deslocamentos horizontal ($d=1$ e $\theta=0^\circ$) e oblíquo ($d=2$ e $\theta=135^\circ$).

Com esta pesquisa, pôde-se constatar que nas lesões avaliadas as imagens apresentam um padrão de heterogeneidade maior do que com a inspeção visual, o que possibilita a percepção de novas características dessas patologias. Tais características podem ser utilizadas como ferramentas diagnósticas prévias ao exame histopatológico, proporcionando ao profissional informações importantes na conduta terapêutica.

7 CONCLUSÕES

Assim como estabelecido na literatura atual, nosso estudo observou que CRs apresentam volumes maiores que os GPs e que a visualização destas lesões é melhor através de um exame tridimensional do que bidimensional.

A AT é uma análise matemática para a quantificação de estruturas complexas de maneira mais eficiente e menos invasiva que se mostrou eficaz para a diferenciação de CRs e GPs, lesões periapicais com diferenças sutis, quase imperceptíveis, nos exames realizados por imagens. Além disto, esta revelou-se um indicador capaz de nos proporcionar dados sobre o trabeculado ósseo e região periapical radicular.

Por meio de nossos achados demonstramos a importância da utilização da AT como ferramenta no campo odontológico, demonstrando-se como um instrumento auxiliar de diagnóstico, prognóstico e controle periapical, com capacidade de aferir patologias a uma dimensão microscópica, com recursos e técnicas acessíveis.

REFERÊNCIAS¹

Abrahams JJ. Dental CT imaging: a look at the jaw. *Radiology*. 2001 May;219(2):334-45. Review.

Akinyamoju AO, Gbadebo SO, Adeyemi BF. Periapical lesions of the jaws: a review of 104 cases in Ibadan. *Ann Ib Postgrad Med*. 2014 Dec;12(2):115-9.

Andrade AL, Nonaka CF, Gordón-Núñez MA, Freitas Rde A, Galvão HC. Immunoexpression of interleukin 17, transforming growth factor β 1, and forkhead box P3 in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts. *J Endod*. 2013 Aug;39(8):990-4. doi: 10.1016/j.joen.2013.04.028.

Albuquerque M, Anjos LG, Andrade HMT, Oliveira MS, Castellano G, Rezende TJR, et al. MRI Texture Analysis Reveals Deep Gray Nuclei Damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2016 Mar-Apr;26(2):201-6. doi: 10.1111/jon.12262.

Baldissin MM. Investigação do uso da análise de textura de imagens de ressonância magnética como ferramenta de auxílio na caracterização das epilepsias refratárias [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2013.

Bilodeau EA, Collins BM. Odontogenic Cysts and Neoplasms. *Surg Pathol Clin*. 2017 Mar;10(1):177-222. doi: 10.1016/j.path.2016.10.006.

Blum T. Periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1951 Dec;5(12):1295-1301.

Borden WG, Wang X, Wu MK, Shemesh H. Area and 3-dimensional volumetric changes of periapical lesions after root canal treatments. *J Endod*. 2013 Oct;39(10):1245-9. doi: 10.1016/j.joen.2013.07.001.

Bracks IV, Armada L, Gonçalves LS, Pires FR. Distribution of mast cells and macrophages and expression of interleukin-6 in periapical cysts. *J Endod*. 2014 Jan;40(1):63-8. doi: 10.1016/j.joen.2013.09.037.

Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(3):173-80.

¹ De acordo com o estilo Vancouver

Çalışkan MK, Kaval ME, Tekin U, Ünal T. Radiographic and histological evaluation of persistent periapical lesions associated with endodontic failures after apical microsurgery. *Int Endod J*. 2016;49(11):1011-19.

Carrillo C, Penarrocha M, Ortega B, Martí E, Bagán JV, Vera F. Correlation of radiographic size and the presence of radiopaque lamina with histological findings in 70 periapical lesions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Aug;66(8):1600-5. doi: 10.1016/j.joms.2007.11.024.

Castellano G, Oliveira MS, Min LL. Técnicas de processamento de imagens de tomografia computadorizada. *ComCiência*. 2009;109.

Coachman C, Calamita MA, Sesma N. Dynamic Documentation of the Smile and the 2D/3D Digital Smile Design Process. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017 Mar/Apr;37(2):183-193. doi: 10.11607/prd.2911.

Costa AL, Yasuda CL, Appenzeller S, Lopes SL, Cendes F. Comparison of conventional MRI and 3D reconstruction model for evaluation of temporomandibular joint. *Surg Radiol Anat*. 2008 Nov;30(8):663-7. doi: 10.1007/s00276-008-0400-z.

El-Naggar AK. WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer, 4th edition. 2017.

Estrela C, Bueno MR, De Alencar AH, Mattar R, Valladares Neto J, Azevedo BC, De Araújo Estrela CR. Method to evaluate inflammatory root resorption by using cone beam computed tomography. *J Endod*. 2009 Nov;35(11):1491-7. doi: 10.1016/j.joen.2009.08.009.

Estrela C, Guedes OA, Rabelo LE, Decurcio DA, Alencar AH, Estrela CR, Figueiredo JA. Detection of apical inflammatory root resorption associated with periapical lesion using different methods. *Braz Dent J*. 2014 Sep-Oct;25(5):404-8. doi: 10.1590/0103-6440201302432.

Fraga CAC, Alves LR, Sousa AA, Jesus SF, Vilela DN, Pereira CS, et al. Th1 and Th2-like protein balance in human inflammatory radicular cysts and periapical granulomas. *J Endod*. 2013;39(4):453-5.

Ganeshan B, Miles KA, Young RC, Chatwin CR. Texture analysis in non-contrast enhanced CT: impact of malignancy on texture in apparently disease-free areas of the liver. *Eur J Radiol*. 2009 Apr;70(1):101-10. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.12.005.

Gbadebo SO, Akinyamoju AO, Sulaiman AO. Periapical pathology: comparison of clinical diagnosis and histopathological findings. *J West Afr Coll Surg*. 2014 Jul-Sep;4(3):74-88.

Hahn E, Blazes D, Lewis S. Understanding How the "Open" of Open Source Software (OSS) Will Improve Global Health Security. *Health Secur.* 2016 Jan-Feb;14(1):13-8. doi: 10.1089/hs.2015.0035.

Haralick RM, Shanmugam K. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics.* 1973;6: 610-21.

Hren NI, Ihan A. T lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts. *Arch Oral Biol.* 2009 Feb;54(2):156-61. doi: 10.1016/j.archoralbio.2008.09.014.

Huang YH, Chang YC, Huang CS, Wu TJ, Chen JH, Chang RF. Computer-aided diagnosis of mass-like lesion in breast MRI: differential analysis of the 3-D morphology between benign and malignant tumors. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013 Dec;112(3):508-17. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.08.016.

Ito RH; Kim HY; Salcedo WJ. Classificação de texturas invariante a rotação usando matriz de co-ocorrência. In: 8th International Information and Telecommunication Technologies Symposium. 2009. p.1-6.

Jaffe CC, Lynch PJ. Educational challenges. *Radiol Clin North Am.* 1996 May;34(3):629-46. Review.

Juerchott A, Pfefferle T, Flechtenmacher C, Mente J, Bendszus M, Heiland S, Hilgenfeld T. Differentiation of periapical granulomas and cysts by using dental MRI: a pilot study. *Int J Oral Sci.* 2018 May 17;10(2):17. doi: 10.1038/s41368-018-0017-y.

Khan M, Elathamna EN, Lin WS, et al. Comparison of Virtual Dental Implant Planning Using the Full Cross-Sectional and Transaxial Capabilities of Cone Beam Computed Tomography vs Reformatted Panoramic Imaging and 3D Modeling. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(4):814-9.

Koivisto T, Bowles WR, Rohrer M. Frequency and distribution of radiolucent jaw lesions: a retrospective analysis of 9,723 cases. *J Endod.* 2012 Jun;38(6):729-32. doi: 10.1016/j.joen.2012.02.028.

Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics.* 2017 Sep-Oct;37(5):1483-1503. doi: 10.1148/rg.2017170056.

Materka A, Strzelecki M. Texture analysis methods – a review. Technical University of Lodz, Poland: COST B11 Report; 1998.

Okada K, Rysavy S, Flores A, Linguraru MG. Noninvasive differential diagnosis of dental periapical lesions in cone-beam CT scans. *Med Phys*. 2015 Apr;42(4):1653-65. doi: 10.1118/1.4914418.

Oliveira MS, Fernandes PT, Avelar WM, Santos SL, Castellano G, Li LM. Texture analysis of computed tomography images of acute ischemic stroke patients. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Nov;42(11):1076-9.

Paula-Silva FW, Wu MK, Leonardo MR, da Silva LA, Wesselink PR. Accuracy of periapical radiography and cone-beam computed tomography scans in diagnosing apical periodontitis using histopathological findings as a gold standard. *J Endod*. 2009 Jul;35(7):1009-12. doi: 10.1016/j.joen.2009.04.006.

Pitcher B, Alaqla A, Noujeim M, Wealleans JA, Kotsakis G, Chrepa V. Binary Decision Trees for Preoperative Periapical Cyst Screening Using Cone-beam Computed Tomography. *J Endod*. 2017 Mar;43(3):383-388. doi: 10.1016/j.joen.2016.10.046.

Priebe WA, Lazansky JP, Wuehrmann AH. The value of the roentgenographic film in the differential diagnosis of periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1954 Sep;7(9):979-83.

Raitz R. Cisto radicular: uma análise epidemiológica de 1.507 casos. *RPG Rev. Pós Grad.*, v.7, n.1, p. 27-30, jan-mar. 2000.

Raja JV, Khan M, Ramachandra VK, Al-Kadi O. Texture analysis of CT images in the characterization of oral cancers involving buccal mucosa. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012 Sep;41(6):475-80. doi: 10.1259/dmfr/83345935.

Santos JPOP, Castellano G. Implementação do cálculo de uma matriz de coocorrência 3D para aplicação em imagens de ressonância magnética. In: XXIV Congresso de Iniciação Científica da UNICAMP - 2016. Campinas, 2016. doi: 10.19146/pibic-2016-51556.

Schilling J, Gomes LC, Benavides E, Nguyen T, Paniagua B, Styner M, Boen V, Gonçalves JR, Cevidanes LH. Regional 3D superimposition to assess temporomandibular joint condylar morphology. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014;43(1):20130273. doi: 10.1259/dmfr.20130273.

Schloss T, Sonntag D, Kohli MR, Setzer FC. A Comparison of 2- and 3-dimensional Healing Assessment after Endodontic Surgery Using Cone-beam Computed Tomographic Volumes or Periapical Radiographs. *J Endod*. Jul 2017;43(7):1072-1079. doi: 10.1016/j.joen.2017.02.007.

Silva TA, Garlet GP, Lara VS, Martins W Jr, Silva JS, Cunha FQ. Differential expression of chemokines and chemokine receptors in inflammatory periapical diseases. *Oral Microbiol Immunol*. 2005 Oct;20(5):310-6.

Stockdale CR, Chandler NP. The nature of the periapical lesion--a review of 1108 cases. *J Dent*. 1988 Jun;16(3):123-9.

Sullivan M, Gallagher G, Noonan V. The root of the problem: Occurrence of typical and atypical periapical pathoses. *J Am Dent Assoc*. 2016 Aug;147(8):646-9. doi: 10.1016/j.adaj.2016.02.018.

Suzuki T, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K. Immunohistochemical analysis of CD1a-labeled Langerhans cells in human dental periapical inflammatory lesions--correlation with inflammatory cells and epithelial cells. *Oral Dis*. 2001 Nov;7(6):336-43.

Shear M, Speight P. Cysts of the oral and maxillofacial regions. John Wiley & Sons, 2008.

Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczko A. MaZda--a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2007 Apr;94(1):66-76. doi: 10.1016/j.cmpb.2008.08.005.

Trope M, Pettigrew J, Petras J, Barnett F, Tronstad L. Differentiation of radicular cyst and granulomas using computerized tomography. *Endod Dent Traumatol*. 1989 Apr;5(2):69-72.

Tsai P, Torabinejad M, Rice D, Azevedo B. Accuracy of cone-beam computed tomography and periapical radiography in detecting small periapical lesions. *J Endod*. 2012 Jul;38(7):965-70. doi: 10.1016/j.joen.2012.03.001.

Velickovic M, Pejnovic N, Petrovic R, Mitrovic S, Jeftic I, Kanjevac T, Lukic A. Expression of interleukin-33 and its receptor ST2 in periapical granulomas and radicular cysts. *J Oral Pathol Med*. 2016 Jan;45(1):70-6. doi: 10.1111/jop.12312.

Villasis-Sarmiento L, Portilla-Robertson J, Melendez-Ocampo A, Gaitan-Cepeda LA, Leyva-Huerta ER. Prevalence and distribution of odontogenic cysts in a Mexican sample. A 753 cases study. *J Clin Exp Dent*. 2017 Apr 1;9(4):e531-e538. doi: 10.4317/jced.53627.

Villoria EM, Lenzi AR, Soares RV, Souki BQ, Sigurdsson A, Marques AP, Fidel SR. Post-processing open-source software for the CBCT monitoring of periapical lesions healing following endodontic treatment: technical report of two cases. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017 Jan;46(1):20160293.

White SC. Computer-aided differential diagnosis of oral radiographic lesions. *Dentomaxillofac Radiol*. 1989 May;18(2):53-9.

Yilmaz E, Kayikcioglu T, Kayipmaz S. Computer-aided diagnosis of periapical cyst and keratocystic odontogenic tumor on cone beam computed tomography. *Comput Methods Programs Biomed*. 2017 Jul; 146:91-100. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.05.012.

Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):1116-28.

ANEXO A – Aprovação do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise do perfil inflamatório de lesões periapicais e suas correlações com o diagnóstico por imagem e histopatológico

Pesquisador: Paulo Henrique Braz da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68731017.0.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.135.164

Apresentação do Projeto:

As lesões periapicais inflamatórias estão entre as mais frequentes do complexo maxilofacial, porém o perfil inflamatório dessas lesões é pouco compreendido, tanto do ponto de vista da caracterização celular como da expressão de citocinas e quimiocinas. Cistos e granulomas periapicais compõem dois terços dessas lesões inflamatórias em região de mandíbula, onde são mais frequentes. O objetivo do trabalho é estabelecer o perfil inflamatório de cistos radiculares, granulomas dentários e cistos residuais, comparando-os com o diagnóstico clínico, imagiológico e histopatológico das lesões, por meio das técnicas de imunohistoquímica e multiplex Luminex®. O estudo prospectivo será realizado com a triagem de pacientes atendidos na Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Fundação Faculdade de Odontologia – FFO-FUNDECTO. Cem pacientes com diagnóstico de lesão periapical (clínico e imagiológico) e com indicação cirúrgica de tratamento (exodontia) serão incluídos no estudo. Esses pacientes serão encaminhados para o Centro de Pesquisas Clínicas – CEPEC da FOU SP onde realizarão uma tomografia computadorizada de feixe cônico – TCFC através do tomógrafo Planmeca Pro Max 3D Max (Planmeca Oy, Helsinque, Finlândia). As lesões removidas serão encaminhadas para o Serviço de Patologia Cirúrgica da Disciplina de Patologia Oral e Maxilofacial, Departamento de Estomatologia, Faculdade de

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO

Continuação do Parecer: 2.135.164

Odontologia da Universidade de São Paulo. Parte do material será coletado e processado para realização da técnica de Luminex®. As amostras de material parafinado serão submetidas à técnica de imunohistoquímica para a caracterização celular (linfócitos TCD4, TCD8, Treg, linfócitos B, plasmócitos, macrófagos, mastócitos e células dendríticas), expressão de citocinas e quimiocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-8, IFN , TNF-, TGF-, MCP-1, MIP-1, MIP3, IP-10, RANTES) e do sistema RANK, RANKL, OPG. As diferenças nas concentrações dos marcadores e as quantidades celulares nos cistos radiculares, granulomas e cistos residuais serão avaliadas utilizando o teste de Mann-Whitney ou t de student. As capacidades diagnósticas de cada um dos marcadores serão investigadas pela análise da curva ROC (receiver operator characteristics). Os dados serão analisados utilizando Statistica e Graphpad Prism versão 5. Por último as imagens tomográficas serão analisadas através dos softwares livres ITK-SNAP 3.4.0 (<http://www.itksnap.org/>) e Seg3D 2.3.2 (<http://www.sci.utah.edu/cibc-software/seg3d.html>), e os diagnósticos imaginológicos das lesões (TCFC e radiografias convencionais) serão comparados com o diagnostico histopatológico.

Objetivo da Pesquisa:

As lesões periapicais inflamatórias são as mais frequentes do complexo maxilofacial, porém o perfil inflamatório dessas lesões é pouco compreendido, tanto do ponto de vista da caracterização celular como da expressão de citocinas e quimiocinas. O objetivo deste trabalho, por meio das técnicas de imunohistoquímica e multiplex Luminex®, é estabelecer o perfil inflamatório de cistos radiculares, granulomas dentários e cistos residuais, comparando-os com o diagnóstico clínico, imaginológico e histopatológico das lesões. A melhor compreensão dos fenômenos inflamatórios das lesões periapicais poderá levar ao desenvolvimento de melhores estratégias de diagnóstico e tratamento dessas condições. O trabalho busca o estabelecimento de uma possível "assinatura imunológica" que diferencie as lesões periapicais, e suas possíveis correlações com características imaginológicas de TCFC, permitindo assim a escolha de potenciais biomarcadores (moleculares e imaginológicos) que possam orientar o diagnostico, manejo e prognostico dessas lesões.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA USP - SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 2.135.164

O risco da pesquisa é baixo, considerando-se a exposição do paciente aos raios X para realização da tomografia computadorizada de feixe cônico odontológica.

Benefícios:

A realização da tomografia computadorizada de feixe cônico odontológica auxiliará o planejamento cirúrgico do paciente. Não haverá nenhum custo para o paciente a realização de tal exame.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Bem delineada e com cuidado dos aspectos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Entregues e corrigidos: TCLE, Autorização uso tomógrafo e FFO; Projetos Plataforma e original; Folha de rosto.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_895822.pdf	07/06/2017 16:52:19		Aceito
Outros	autorizacao_tomografo.pdf	07/06/2017 16:47:06	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_periapicais_corrigido.docx	07/06/2017 16:36:27	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO

Continuação do Parecer: 2.135.164

Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_fundacao_periapicais.pdf	07/06/2017 15:28:44	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito
Folha de Rosto	rostoCEPperiapicais.pdf	23/05/2017 14:48:46	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Periapicais_CEP.pdf	22/05/2017 14:43:25	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 23 de Junho de 2017

Assinado por:

Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO**
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA
**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA ANÁLISE DO PERFIL INFLAMATÓRIO DE
LESÕES PERIAPICAIS E SUAS CORRELAÇÕES COM O DIAGNÓSTICO POR IMAGEM
E HISTOPATOLÓGICO**
2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : Agosto/2017 a Julho/2019

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **ANÁLISE DO PERFIL INFLAMATÓRIO DE LESÕES PERIAPICAIS E SUAS CORRELAÇÕES COM O DIAGNÓSTICO POR IMAGEM E HISTOPATOLÓGICO**

O principal motivo que nos leva a realizar este estudo é tentar compreender o perfil inflamatório de lesões frequentes na raiz do dente, comparando-o com o diagnóstico clínico, por imagem e laboratorial.

Esta pesquisa se justifica pela importância de desenvolvimento de melhores estratégias de diagnóstico e tratamento dessas lesões, melhorando assim o manejo e prognóstico.

Para participar deste estudo você realizará exames de imagem (tomografia computadorizada odontológica), sem qualquer custo, que auxiliará o seu dentista no planejamento de sua cirurgia. O exame será realizado no Centro de Pesquisas Clínicas – CEPEC da Faculdade de Odontologia da USP em data previamente agendada.

Após a realização da tomografia, conforme o seu agendamento na Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Fundação Faculdade de Odontologia – FFO-FUNDECTO, será realizada a extração de seu dente. O material fruto da cirurgia será enviado para o laboratório de Patologia Cirúrgica da disciplina de Patologia Oral e Maxilofacial, Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para análise em microscópio e laboratorial, proporcionando assim o diagnóstico da lesão.

DESCONFORTOS E RISCOS:

Poderão ocorrer certos desconfortos próprios da cirurgia como: dor pós-operatória, desconforto e inchaço. Este desconforto é passageiro e poderá ser amenizado através da administração de medicamentos. A tomografia será realizada em uma sala e o procedimento terá pequena duração. Durante esse tempo, você ouvirá ruídos próprios do equipamento, o qual liberará radiação ionizante (que dentro das condições utilizadas não promovem riscos) e construirá as imagens da região. Em todo processo de obtenção das imagens você poderá se comunicar com os doutores e sair do local caso for preciso.

BENEFÍCIOS:

A realização da tomografia computadorizada odontológica poderá proporcionar melhor precisão diagnóstica, auxiliando assim o planejamento de sua cirurgia. Os resultados dessa pesquisa possibilitarão um melhor entendimento das lesões periapicais.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. A realização de seu tratamento é completamente independente de sua participação na pesquisa.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão sempre a sua disposição e permanecerão confidenciais. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO:

Eu, _____, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“ANÁLISE DO PERFIL INFLAMATÓRIO DE LESÕES PERIAPICAIS E SUAS CORRELAÇÕES COM O DIAGNÓSTICO POR IMAGEM E HISTOPATOLÓGICO”**. Eu discuti com a **Dra Catharina Simioni, Dra Mariana Bergamini e Dra Michelle Palmieri**, sobre a minha decisão em participar do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Em caso de dúvidas poderei chamar as pesquisadoras **Dra Catharina Simioni De Rosa, Dra Mariana Lobo Bergamini e Dra Michelle Palmieri** ou o coordenador do Projeto de Pesquisa Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva, pelo telefone(11) 3091 7912, pelos endereços de e-mail: catharinasimioni@usp.br, mariana.bergamini@usp.br , mipalm@usp.br ou pbraz@usp.br.

Declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, juntamente com a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____ **Data** ____/____/____
Assinatura do Paciente ou representante legal

_____ **Data** ____/____/____
Assinatura da Testemunha

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ **Data** ____/____/____
Assinatura do Responsável pelo estudo

Pesquisador Responsável: Prof. Dr Paulo Henrique Braz da Silva CROSP 81124
 Disciplina de Patologia Geral – Departamento de Estomatologia FOU SP
 Laboratório de Virologia – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo – IMTSP
 Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil
pbraz@usp.br