

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

MARIEL RUIVO BIANCARDI

**Quantificação das alterações identificadas em tomografia  
de feixe cônico na osteonecrose dos maxilares relacionada  
a medicações**

BAURU  
2022

MARIEL RUIVO BIANCARDI

**Quantificação das alterações identificadas em tomografia de feixe cônico na osteonecrose dos maxilares relacionada a medicações**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia e Radiologia.

Orientador: Profa. Dra. Izabel Regina Fischer Rubira Bullen

**Versão corrigida**

BAURU  
2022

Biancardi, Mariel Ruivo

Quantificação das alterações identificadas em tomografia de feixe cônico na osteonecrose dos maxilares relacionada a medicações / Mariel Ruivo Biancardi. – Bauru, 2022.

91 p.: il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2022.

Orientador: Profa. Dra. Izabel Regina Fischer Rubira Bullen

**Nota:** A versão original desta dissertação/tese se encontra disponível no Serviço de Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP  
Protocolo nº:  
Data:

## ERRATA

# FOLHA DE APROVAÇÃO

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Odontologia de Bauru  
Assistência Técnica Acadêmica  
Serviço de Pós-Graduação



## FOLHA DE APROVAÇÃO

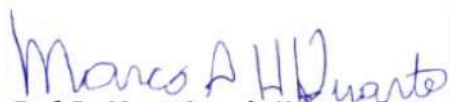
Dissertação apresentada e defendida por  
**MARIEL RUIVO BIANCARDI**  
e aprovada pela Comissão Julgadora  
em 24 de março de 2022.

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **ANDREIA BUFALINO**  
UNESP

Prof. Dr. **PAULO HENRIQUE COUTO SOUZA**  
PUC-PR

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **MARIANA QUIRINO SILVEIRA SOARES**  
CPOSLM

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **IZABEL REGINA FISCHER RUBIRA DE BULLEN**  
Presidente da Banca  
FOB - USP

  
**Prof. Dr. Marco Antonio Hungaro Duarte**  
Presidente da Comissão de Pós-Graduação  
FOB-USP

 Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 | Bauru-SP | CEP 17012-901 | C.P. 73  
 <https://posgraduacao.fob.usp.br>  
 14.3235-8223 / 3226-6097 / 3226-6096  
 [posgrad@fob.usp.br](mailto:posgrad@fob.usp.br)

 [posgraduacaofobusp](#)  
 [@posgradfobusp](#)  
 [fobuspoficial](#)  
 [@Fobpos](#)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha avó Cleide Biancardi por ser minha maior inspiração de persistência e determinação, especialmente quando se trata de vida acadêmica.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus com todo o meu ser, por toda sua sabedoria e perfeição e por fazer tudo da maneira certa no tempo certo. Agradeço os anjos e amigos espirituais por toda proteção e a Nossa Senhora por me manter em pé perante a todas as situações de prova que me foram colocadas ao longo desse percurso de mestrado.

Agradeço a minha família, por todo o apoio de porto seguro e financeiro e em especial aos meus avós Cleide e Ismael que desde o meu primeiro respiro estiveram presentes por mim e sem eles eu jamais estaria atingindo mais esse nível em minha vida. Agradeço meus pais Fabio e Ana Emília por me darem a vida e me darem todas as condições de crescimento pessoal e espiritual. Agradeço minha tia e madrinha Ana Glaura por ser meu exemplo da força e determinação feminina e me ensinar que não há voltas que esse mundo não dê a fim de colocar tudo em seu devido lugar. Não diferente, agradeço meu padrinho André por ser meu maior colo e acolhedor nessa minha trajetória desvairada chamada vida.

Ao longo desta trajetória, outra fase iniciava-se em minha vida que foi a construção do meu próprio núcleo familiar. Sendo assim, o meu maior agradecimento ao meu companheiro, meu amor, meu equilíbrio, Ítalo por me mostrar o quão saudável e leve um relacionamento pode ser. Obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos e crescer de mãos dadas comigo para todos os sentidos. Agradeço também a minha enteada Gabriella, por despertar em mim um sentimento lindo de amor “madrastal” e me renovar todos os dias meus desejos e vontade de viver. Agradeço a vinda dos meus peludos Michelangelo e Donatello pois além de um sonho de infância realizado, eles me trazem o amor e carinho mais puro da natureza deste mundo. Por fim, agradeço aos irmãos que ganhei Alessandro e Juninho, por todo apoio, parceria, conselhos, inspirações e cuidados com todos nós.

Deus coloca em nossas vidas os irmãos que são nossos laços de alma com uma união, sintonia e amor tão – ou mais - forte que nosso próprio sangue. Nesse sentido, agradeço as minhas irmãs da alma Mariane – minha eterna dupla, Isabella, Livia e Piera. Não existe distância física que mude uma vírgula em nossa ligação e quando eu me sinto segura por ter a existência delas aqui nesse mundo. Obrigada por tudo e tanto. Faltam palavras para descrever, então escolho apenas AMOR.

Quem tem amigos de longa data, tem tudo. Nada melhor do que sentir a alegria, o amor, o carinho e as milhões de risadas de estar junto com pessoas que te

acompanham por longa data. Agradeço a Fer, Ju e Keithy por, além de me acompanharem por todo o percurso na minha vida acadêmica, me inspirarem a cada dia com suas personalidades, conquistas e evoluções. Ainda parte desse grupo das amizades de longa data, tenho minhas eternas caçulas que cresceram e se tornaram mulheres lindas, incríveis e que me enchem de orgulho, porque além de tudo isso, é graças a elas que tenho um trabalho todo estruturado e impecável, como tudo em que elas colocam a mão: obrigada Clara e Carol!

Minha família Sigma não podia ficar de fora. Afinal, me faltam palavras de gratidão a Karen, minha mestra, mãe, amiga. Graças a ela, vim parar nesse mundo da odontologia onde me encontrei de forma que não me vejo fazendo outra coisa, apesar de estar longe da odontologia convencional. A Karen me abriu portas, me estendeu a mão e sempre me da colo – ou mesmo puxões de orelha – que me ajudam seguir em frente. E essa família também me deu irmãos que levo para a vida e são a personificação da minha alegria, o meu cardume: Isabelli, Fabio, Leandro, Dani e, mais uma vez, Clara e Carol. Obrigada por me fazerem feliz, não importa o quanto o mundo esteja caindo lá fora. Juntos somos mais.

Se eu não tivesse uma orientadora tão incrível, não sei se teria levado este mestrado de forma tão segura. A professora Izabel é um ser humano maravilhoso, como poucos deste que existem por aí. Além de toda calma que me transmitiu, tudo que me ensinou na arte da Imaginologia e vida acadêmica, ela se tornou uma inspiração para minha vida pessoal e profissional. Por tudo isso sou extremamente grata. Agradeço ao professor Paulo por todos os ensinamentos desde o curso de Odontologia Hospitalar e todas as oportunidades de aprendizado que me deu. Tudo que me sinto como uma cirurgiã-dentista diferenciada e capaz de resolver muitos casos, sou grata a ele.

Por fim, agradeço meus amigos de pós-graduação que estiveram literalmente compartilhando todos os momentos difíceis de quem cursou uma pós graduação na pandemia, mas que do pranto, juntos, fizemos o riso: Ludmilla, Verônica, Bernardo e Mailon. Que nós tenhamos um caminho cada vez mais lindo e sereno, crescendo nesta carreira que escolhemos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.



*“Quanto mais acredito na ciência, mais acredito em Deus.”*

***Albert Einstein***

## RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é um dos efeitos colaterais mais sérios advindos do uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, utilizados para tratamento de diversas doenças, inclusive de tumores malignos. Tal condição está associada a alterações ósseas que podem ser detalhadamente avaliadas em exames provenientes de Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC). Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi quantificar as alterações ósseas observadas em TCFC de pacientes com OMAM clinicamente diagnosticada e associá-las com os quadrantes sem OMAM, além de relacioná-las com o tipo de medicação, via de administração, tempo de uso, doença de base e uso de corticoide. Para tanto, as imagens de TCFC de 27 pacientes diagnosticados com pelo menos um quadrante com OMAM clinicamente diagnosticada, totalizando 92 quadrantes ósseos, foram analisadas simultaneamente por duas examinadoras ( $\kappa = 1$ ). As alterações ósseas e os parâmetros clínicos dos pacientes foram anotados e tabulados e, por meio de regressão logística multivariada, foram encontrados as seguintes associações significativas: espessamento do ligamento periodontal e reabsorção óssea com o tempo de uso da medicação; osteoesclerose, espessamento da base da mandíbula, reabsorção óssea, espessamento da lâmina dura e osso tipo 1 com medicação antiangiogênica; osso tipo 1 com medicação via endovenosa; e alvéolo persistente, espessamento da lâmina dura e osso tipo 1 com pacientes oncológicos. Finalmente, não houve diferenças entre os quadrantes com OMAM e os demais quadrantes dos maxilares sem OMAM quanto às alterações ósseas ( $p \geq 0.2$ ). Dentro dos limites do estudo, portanto, é possível indicar que as medicações antiangiogênicas ou endovenosas em pacientes oncológicos apresentaram um maior risco para OMAM. No mínimo, ocorreram em todos os quadrantes duas ou mais alterações ósseas imaginológicas, identificadas nas imagens de TCFC.

**Palavras-chave:** Osteonecrose dos maxilares. Osteonecrose medicamentosa. Tomografia computadorizada de feixe cônico.

## ABSTRACT

### **Quantification of the alterations in cone beam computed tomography in medication-related osteonecrosis of the jaw**

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is one of the most serious side effects resulting from the treatment with antiresorptive and antiangiogenic drugs, used to treat diseases such as malignant tumors. This condition is associated with bone alterations that can be evaluated in detail in exams from Cone Beam Computed Tomography (CBCT). Therefore, the objective of this study was to quantify the bone alterations observed in CBCT in patients that had a clinical diagnosis of MRONJ and to associate them with the quadrants without the clinical signs of MRONJ, in addition to relating them to the type of medication, route of administration, period that the medication was used, underlying disease and use of corticosteroids. The CBCT images of 27 patients diagnosed with at least one quadrant with clinical diagnosis - totaling 92 bone quadrants - were analyzed simultaneously by two examiners ( $\kappa = 1$ ). Bone changes and clinical parameters of the patients were recorded and tabulated and, by means of multivariate logistic regression, the following significant associations were found: periodontal ligament thickening and bone resorption with period of medication use; osteosclerosis, thickening of the base of the mandible, bone resorption, thickening of the lamina dura and type 1 bone with antiangiogenic medication; type 1 bone with intravenous medication; and persistent alveolus, thickening of the lamina dura and bone type 1 with cancer patients. Finally, there were no differences between the quadrants with MRONJ and the other quadrants of the jaws without the clinical diagnosis of MRONJ regarding bone alterations ( $p \geq 0.2$ ). Within the limits of the study, therefore, it is possible to indicate that antiangiogenic or intravenous medications in cancer patients presented a higher risk for MRONJ. At least two or more imaging bone changes that can be identified on CBCT images occurred in all quadrants.

**Keywords:** Osteonecrosis of the jaw. Medication related osteonecrosis. Cone beam computed tomography.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

Figura 1 –	Vias de ação dos BP <i>versus</i> Denosumabe.....	23
Figura 2 –	Tipos de osso proposto por Lekholm e Zarb, relacionando quantidade de tecido cortical e trabecular.....	27
Figura 3 –	Osteoesclerose em mandíbula em plano sagital.....	38
Figura 4 –	Aumento da densidade generalizada do trabeculado ósseo em plano sagital (A), axial (B) e coronal (C).....	39
Figura 5 –	Áreas osteolíticas em plano axial (A) e sagital (B).....	39
Figura 6 –	Espessamento da base da mandíbula em plano axial (A) e coronal (B).....	40
Figura 7 –	Espessamento da cortical do canal mandibular em plano sagital, casos distintos.....	40
Figura 8 –	Álveolo persistente em plano sagital.....	41
Figura 9 –	Sequestro ósseo em plano sagital.....	41
Figura 10 –	Espessamento do ligamento periodontal em plano sagital (A) e axial (B).....	42
Figura 11 –	Espessamento da lâmina dura em plano axial.....	42
Figura 12 –	Espessamento mucoso em plano sagital (A) e axial (B).....	43
Figura 13 –	Comunicação buco-sinusal em plano sagital.....	43
Figura 14 –	Espessamento da cortical do seio maxilar.....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição das populações.....	49
Tabela 2 –	Sumário das associações significantes entre as características encontradas em pacientes com OMAM e os parâmetros avaliados em TCFC.....	50
Tabela 3 –	Osteoesclerose.....	70
Tabela 4 –	Aumento da densidade óssea.....	71
Tabela 5 –	Espessamento da base da mandíbula.....	72
Tabela 6 –	Alvéolo persistente.....	73
Tabela 7 –	Espessamento da cortical do canal mandibular.....	74
Tabela 8 –	Áreas osteolíticas.....	75
Tabela 9 –	Sequestro ósseo.....	76
Tabela 10 –	Espessamento mucoso do seio maxilar.....	77
Tabela 11 –	Velamento do seio maxilar.....	78
Tabela 12 –	Comunicação buco-sinusal.....	79
Tabela 13 –	Espessamento da cortical do seio maxilar.....	80
Tabela 14 –	Espessamento do ligamento periodontal.....	81
Tabela 15 –	Reabsorção óssea.....	82
Tabela 16 –	Espessamento da lâmina dura.....	83
Tabela 17 –	Osteíte condensante.....	84

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AA –	Antiangiogênicos
AAOMS –	Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais
AR –	Antirreabsortivos
BP –	Bisfosfonatos
LP –	Ligamento Periodontal
LD –	Lâmina Dura
OMAM –	Osteonecrose dos Maxilares Associadas a Medicamentos
OT1 –	Osso tipo 1
OT2 –	Osso tipo 2
OT3 –	Osso tipo 3
OT4 –	Osso tipo 4
RP –	Radiografia Panorâmica
TCFC –	Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	31
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
4.1	A POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	35
4.2	LEVANTAMENTO DE DADOS .....	35
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	35
4.4	CALIBRAÇÃO DOS EXAMINADORES .....	36
4.5	ANÁLISE TOMOGRÁFICA .....	36
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>48</b>
5.1	DISTRIBUIÇÃO DAS POPULAÇÕES.....	48
5.2	RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
5.3	INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS COM BASE NA TABELA 1.....	51
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>65</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>70</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>88</b>

# 1 Introdução

---





## 1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é um dos efeitos colaterais mais sérios advindos do uso de certos medicamentos antirreabsortivos (AR), como os bisfosfonatos (BP), e antiangiogênicos (AA) (Mücke *et al.*, 2016; Eguia *et al.*, 2020), que são utilizados para prevenir e/ou atenuar as perdas ósseas causadas pela osteoporose e malignidades que afetam os ossos (Walton *et al.*, 2019). As lesões aparecem como osso necrótico, exposto ou não, e podem permanecer por até 8 semanas (Ruggiero, 2015).

Por muito tempo, associou-se como causa da OMAM alguns procedimentos cirúrgicos, tais quais exodontias ou instalação de implantes, durante ou logo após a administração de algum desses medicamentos (Otto *et al.*, 2018). No entanto, atualmente, a OMAM é considerada uma doença multifatorial e, sendo a cavidade oral um local passível de traumas constantes, a lesão pode ocorrer mesmo que sem traumatismo aparente. Isso porque, além de a mucosa oral não ser um tecido espesso ou tão resistente quanto a pele, um dos fatores associados à necrose óssea é a presença de infecções causadas por determinados tipos de bactérias muito encontrados na cavidade oral (Ruggiero, 2015; Bagan *et al.*, 2017; Wongratwanich *et al.*, 2021). Dessa forma, entende-se que a simples presença de doença periodontal pode ser um fator que estimula o aparecimento da osteonecrose (Mcgowan *et al.*, 2018).

Para classificar a OMAM, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) leva em conta apenas as características clínicas da lesão, associando-a aos seguintes fatores: (1) paciente que está ou já esteve em tratamento com algum medicamento antirreabsortivo ou antiangiogênico; (2) osso exposto ou osso sondável através de fístula intra ou extraoral persistente por mais de oito semanas; e (3) ausência de histórico de radiação nos ossos da face ou de metástase (Ruggiero, 2015).

Tal classificação é apenas uma das muitas sugeridas para a OMAM, entretanto é a acurácia no diagnóstico clínico e o correto estadiamento ao utilizar qualquer uma delas que são essenciais para estabelecer um correto tratamento, evitando um prognóstico desfavorável (Bedogni *et al.*, 2014; Wongratwanich *et al.*, 2021).

Entre essas várias sugestões de classificação, existem algumas que incluem alterações radiográficas. Porém, na prática clínica, observa-se que, cada vez mais, os sinais clínicos e de radiografias convencionais de conformações em 2D não mostram as verdadeiras extensões da lesão, o que dificulta o diagnóstico precoce e a avaliação da progressão da doença (Stockmann *et al.*, 2010; Gaeta-Araujo *et al.*, 2021). A Radiografia Panorâmica (RP), ainda assim, pode permitir a visualização rápida de áreas suspeitas, sendo um exame indicado para triagens, e se constitui como ferramenta de primeira escolha para a análise imaginológica, apesar de não oferecer detalhes suficientes para entender a extensão da lesão e todas as mudanças a nível ósseo (Phal *et al.*, 2007; Cardoso *et al.*, 2017).

Nesse sentido, muito embora haja poucos relatos sobre a avaliação quantitativa de alterações ósseas radiográficas precoces em pacientes com OMAM, a Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC) pode oferecer uma avaliação mais detalhada das alterações ósseas, permitindo, assim, uma avaliação mais precisa e, conseqüentemente, melhor manejo diagnóstico (Hutchinson *et al.*, 2010; Shimamoto *et al.*, 2018; Ogura *et al.*, 2021). No chamado “estágio 0”, por exemplo, as alterações ósseas causadas pela medicação podem ser muito sutis, podendo passar despercebidas por radiografias comuns de rotina, como as panorâmicas ou periapicais, o que não aconteceria na TCFC, que pode revelar mudanças as mais sutis nas corticais e na densidade do trabeculado ósseo (Phal *et al.*, 2007; Shimamoto *et al.*, 2018). Logo, apesar de a TCFC não se constituir como o método de imagem padrão para avaliar a osteonecrose dos maxilares, um estudo profundo desse tipo de exame permitiria observar lesões iniciais e monitorar a doença (Gaeta-Araujo *et al.*, 2021).

Assim, este estudo tem como objetivo avaliar a contribuição da TCFC, por meio das alterações tomográficas detectados, com a finalidade de diagnóstico dos maxilares afetados pelas medicações associadas à OMAM e verificar se tais sinais estariam associados a um maior risco de ocorrência da OMAM. Com este trabalho, ainda, pretende-se compreender se determinadas características dos pacientes, como tipo, via de administração e tempo de uso de medicamentos, além de outros fatores, levam a uma maior probabilidade do aparecimento de sinais já estabelecidos na literatura.



# 2 Revisão de Literatura

---



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

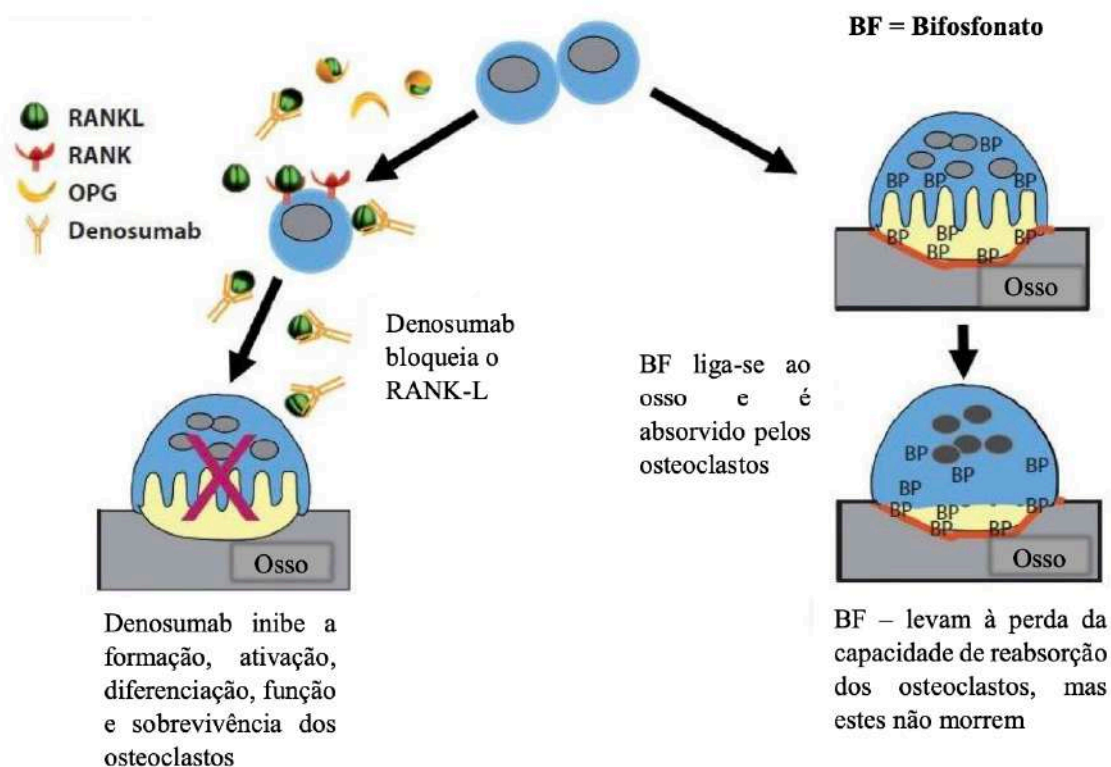
Desde que foi descrita pela primeira vez por R.E. Marx, em 2003, foram sugeridas várias propostas de classificação para a OMAM com sinais clássicos desde as primeiras mudanças, imperceptíveis clinicamente, aos estágios mais avançados, com osso necrótico exposto. Estas, geralmente, assim como a classificação da AAOMS, focalizam os aspectos clínicos da lesão. Entretanto, dado que é possível detectar alterações em tecido ósseo anteriormente à identificação de sinais clínicos, a imagiologia torna-se uma ferramenta importante para o auxílio do diagnóstico precoce (Bedogni *et al.*, 2014; Cardoso *et al.*, 2017).

### 2.1 MEDICAMENTOS

Sabe-se que as drogas envolvidas no processo da OMAM são os medicamentos antirreabsortivos – BP e anticorpo monoclonal (denosumabe) – e as medicações antiangiogênicas. Embora tenham mecanismos de ação diferentes, todas elas influenciam no processo de remodelação óssea e de sua vascularização.

No caso dos BP, o mecanismo de ação é, de maneira geral, interferir nas vias de sinalização dos osteoclastos ou induzir a apoptose destes, levando a uma inibição da reabsorção óssea, necessária para a remodelação óssea, processo esse conhecido como *turnover*. Uma vez aumentado significativamente tal processo, a ação dos BPs pode continuar por anos, estimando-se uma meia vida da medicação próxima a 10 anos (Vilela-Carvalho *et al.*, 2018). Já o denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia o RANKL, responsável por ativar a cascata que resultará na maturação e na proliferação dos osteoclastos (Hellstein, 2014). A diferença das vias de ação dos BP e do denosumabe pode ser observada na figura 1. Por sua vez, os medicamentos AA atuam no receptor de superfície do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), comprometendo os microvasos e, conseqüentemente, impedindo a diferenciação celular e toda a função óssea (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Figura 1 – Vias de ação Denosumabe versus BP



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

Os mecanismos pelos quais a necrose ocorre em caso de pacientes que utilizam exclusivamente antiangiogênicos não são bem conhecidos, além do que já é sabido que esses medicamentos afetam a capacidade de regeneração óssea, já que atrasam o processo de remodelação, cicatrização e, conseqüentemente, podem tornar o tecido mais susceptíveis a infecções (Eguia *et al.*, 2020).

## 2.2 IMAGINOLOGIA EM OMAM

Exames 3D, como tomografias computadorizadas, normalmente, são a segunda escolha para avaliações de imagem ao longo de tratamentos odontológicos. No entanto, muitos estudos recentes mostram que a detecção da OMAM, bem como o estabelecimento de sua severidade e extensão, acontecem por meio de exames como TCFC em 96% dos casos, aproximadamente, enquanto, nos exames de RP, esse número cai para 54% (Stockmann *et al.*, 2010; Baba *et al.*, 2019).



Em geral, os achados tomográficos são considerados não específicos, podendo ser comuns a outras infecções ósseas do complexo maxilo-mandibular. De todo modo, os parâmetros de imagem utilizados quando da avaliação de tomografia de um paciente que utiliza ou utilizou alguma medicação associada à osteonecrose dos maxilares são: detecção de osteoesclerose, áreas de osteólise, erosão cortical, aumento da formação óssea periosteal e sequestro com ou sem formação potencial de traços de fístula e cicatrização incompleta do alvéolo de extração (Phal *et al.*, 2007; Bedogni *et al.*, 2014; Baba *et al.*, 2019; Ogura *et al.*, 2021). Ainda, é possível observar outras alterações, como o aumento do espaço do ligamento periodontal, alterações nos seios maxilares e espessamento das corticais mandibulares (Simpione *et al.*, 2020; Wongratwanich *et al.*, 2021). A nível de seio maxilar, é dito que o uso de medicações antirreabsortivas pode levar a um maior espessamento mucoso e a quadros de sinusite (Maurer *et al.*, 2011; Gallego *et al.*, 2014; Wasserzug *et al.*, 2017)

### 2.3 CLASSIFICAÇÕES

A primeira classificação proposta para OMAM foi feita por Ruggiero em 2006, levando em conta apenas as características clínicas, em 3 estágios sendo o primeiro assintomático e o terceiro com maior extensão e severidade (Ruggiero *et al.*, 2006). Atualmente, é possível encontrar 12 classificações diferentes para OMAM que foram aprimoradas ao longo dos anos.

Considerada como uma classificação completa por relacionar achados clínicos e imaginológicos, a classificação mais recente da OMAM, feita pelo Comitê Aliado Japonês sobre Osteonecrose da Mandíbula, propõe quatro estágios (Yoneda *et al.*, 2017), assim definidos para facilitar o manejo de pacientes com suspeita de osteonecrose dos maxilares:

#### a) Estágio 1:

- *Sinais clínicos*: exposição óssea assintomática ou osso necrótico sem sinal de infecção, sendo o osso sondável;

- *Sinais imaginológicos*: osso alveolar esclerótico, lâmina dura mais fina ou esclerótica e alvéolo persistente.

#### b) Estágio 2:

- *Sinais clínicos*: exposição óssea; necrose associada a dor, infecção e fístula, sendo o osso sondável; necrose ao longo do osso alveolar, possivelmente estendida

ao ramo ou à base da mandíbula, ou seio maxilar, podendo levar a fratura patológica, fístula extraoral ou nasal ou formação de fístula no seio maxilar;

- *Sinais imagiológicos*: extensa osteólise, envolvendo a base da mandíbula ou o seio maxilar.

c) Estágio 3:

- *Sinais clínicos*: exposição óssea; necrose associada a dor, infecção e fístula, sendo o osso sondável; necrose ao longo do osso alveolar, possivelmente estendida ao ramo ou à base da mandíbula, ou seio maxilar, atingindo ossos adjacentes, como o zigomático;

- *Sinais imagiológicos*: osteoesclerose ou osteólise ao redor do osso envolvido, fratura patológica da mandíbula ou intensa osteólise envolvendo o seio maxilar.

Para ser classificado em algum dos estágios, o paciente deve apresentar um ou mais sinais, que podem variar a depender do caso. O estágio dito como 0 permanece controverso na literatura, afinal não existem alterações clínicas significativas, e os sinais imagiológicos podem apresentar-se como não específicos (Bedogni *et al.*, 2014). Quando nessas condições, portanto, não se trataria de um caso de OMAM, estando o paciente apenas em risco de desenvolver a lesão.

### 2.3 CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES *versus* SINAIS DE IMAGEM

Todavia, mesmo com esses sinais relatados na bibliografia, a maioria dos estudos trata exclusivamente das mudanças em pacientes que fazem ou fizeram o uso dos medicamentos da classe dos BP, havendo, pois, poucos relatos e comparações com as outras classes de medicamentos já associadas com a OMAM. Em um deles, que se configura como um estudo investigativo com 74 pacientes (BABA *et al.*, 2019), mostrou-se que pacientes que utilizam BP de forma intravenosa apresentaram perfurações corticais mais severas do que os que utilizam via oral. É visto ainda que a incidência de OMAM é maior em pacientes oncológicos e que recebem altas doses desses e/ou altas doses de AA, quando comparados aos indivíduos com osteoporose que geralmente recebem BP em doses menores (Khan *et al.*, 2015; Walton *et al.*, 2019).

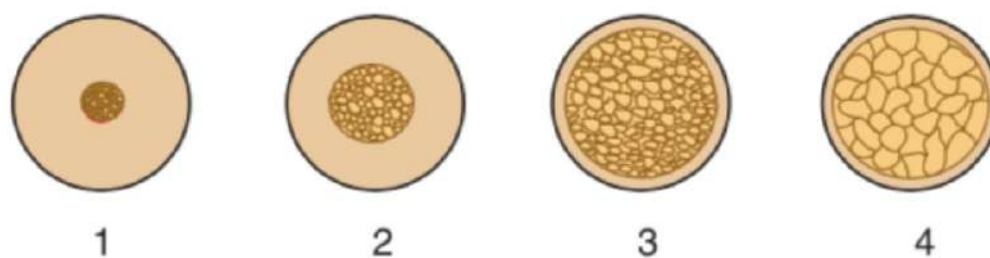
Além disso, a grande maioria dos estudos feitos até hoje concentra-se em características imagiológicas e fatores de risco para a OMAM, no entanto poucos

deles traçam um comparativo completo das diferenças e incidências das características que envolvem os pacientes com esse tipo de lesão, como por exemplo, doença de base, forma de administração e tipos de medicação. E ainda que vários autores tracem as mesmas características encontradas em exames imaginológicos como RP e TCFC o consenso a respeito desses achados é mínimo (Bianchi *et al.*, 2007; Wilde *et al.*, 2012; Bedogni *et al.*, 2014).

Desse modo, embora nunca tenha sido utilizada para a avaliação das alterações ósseas em OMAM, a classificação de Lekholm e Zarb (Al-Ekrish *et al.*, 2018) é, potencialmente, uma escolha acertada. Atualmente, ela é muito utilizada em implantodontia para avaliar a qualidade do tecido cortical, relacionando sua proporção com o osso trabecular de determinada região. Assim, constituem-se quatro grupos (Figura 2), categorizados de acordo com sua qualidade óssea:

- Osso tipo 1 (OT1): apresenta, tomograficamente, osso cortical homogêneo, portanto um padrão de hiperdensidade;
- Osso tipo 2 (OT2): possui uma camada espessa de osso cortical circundada por osso esponjoso denso;
- Osso tipo 3 (OT3): apresenta uma fina camada de osso cortical circundada por osso esponjoso denso, sendo o tipo em que mais se observa o trabeculado ósseo de forma clara;
- Osso tipo 4 (OT4): possui a mesma camada fina de osso cortical do tipo 3, porém circundada por osso esponjoso de baixa densidade, observando-se um padrão mais próximo da hipodensidade.

Figura 2 – Tipos de osso propostos por Lekholm e Zarb, relacionando quantidade de tecido cortical e trabecular



Fonte: Misch, 2008

Contudo, sendo a OMAM uma lesão relativamente recente, poucos profissionais se sentem aptos a manejar as osteonecroses dos maxilares ou mesmo tratar os pacientes que utilizam ou utilizaram alguns dos medicamentos relacionados a essa condição. Nesse caso, acredita-se que a TCFC, por meio dos detalhes que oferece nas imagens, pode tanto contribuir com sinais imaginológicos para o diagnóstico da OMAM instalada, bem como ser utilizada para antever o risco dos maxilares em relação a um possível desenvolvimento da OMAM.



# 3 Objetivos

---



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

O objetivo desta pesquisa é avaliar, por meio das alterações tomográficas detectadas, se esses sinais estariam associados a um maior risco de ocorrência da OMAM.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar se há diferenças, em pacientes tratados com medicação antirreabsortiva e antiangiogênica, entre o quadrante com OMAM (clinicamente diagnosticada) e os demais quadrantes dos maxilares que não possuam a lesão diagnosticada clinicamente, por meio da avaliação das características imaginológicas de seus exames de TCFC de maxila e mandíbula.

- Quantificar e analisar as mudanças nos quadrantes dos maxilares que comumente são afetados pelo uso da medicação relacionada à osteonecrose em comparação aos quadrantes não diagnosticados;

- Avaliar se uma ou mais das alterações vistas nas imagens tomográficas podem se configurar como sinais de risco de OMAM para esses pacientes, em outros quadrantes ainda não identificados com a lesão.





# 4 Materiais e Métodos

---



## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 A POPULAÇÃO DO ESTUDO

As análises imaginológicas foram feitas através do estudo de 27 exames de TCFC de pacientes portadores de osteonecrose - com exames completos de maxila e mandíbula, só de maxila ou só de mandíbula - do Centro de Pesquisa Clínica e da Clínica de Estomatologia/Radiologia. Tais exames, que se encontravam armazenados no arquivo de imagens da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, somaram um n amostral de 94 quadrantes.

### 4.2 LEVANTAMENTO DE DADOS

Primeiramente, foi feito um levantamento de todas as informações relevantes relacionadas à OMAM contidas nos prontuários dos pacientes, extraíndo-se os seguintes dados: idade, gênero, doença de base, tipo, via de administração e tempo de uso de medicamento e possível uso de corticoides concomitante. Os pacientes de ambas as clínicas já haviam concordado em ceder suas informações para uso desta pesquisa em sua primeira consulta, e os pesquisadores se comprometeram com o sigilo e a confidencialidade de seus dados. É importante pontuar que este estudo teve projeto aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, número CAAE 0179920.7.0000.5417, conforme consta no Apêndice A.

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes incluídos neste estudo enquadravam-se nos seguintes critérios:

- 1) Uso de AR ou AA;
- 2) Doenças de base: osteoporose ou neoplasias malignas com ou sem metástase;
- 3) Imagens de TCFC de boa qualidade;
- 4) Ausência de tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço;
- 5) Ao menos um quadrante com OMAM diagnosticada clinicamente.

#### 4.4 A CALIBRAÇÃO DOS EXAMINADORES

A pesquisadora foi treinada para o reconhecimento dos sinais imaginológicos associados à OMAM por uma outra pesquisadora com experiência prévia. Além disso, um estudo prévio envolvendo 20% da amostra foi realizado, a fim de que a pesquisadora pudesse se adaptar visualmente às imagens e às características tomográficas da OMAM. Nesse estudo prévio, as imagens das TCFC eram analisadas em conjunto por ambas até que concordassem 100% com a presença ou a ausência de determinado parâmetro avaliado, levando, assim, a um valor de kappa = 1. Essas análises ocorreram previamente às que deram origem aos resultados finais, estudadas por quatro vezes em 80% da amostra, com descanso de 30 minutos a cada 3 avaliações.

#### 4.5 A ANÁLISE TOMOGRÁFICA PARA OS RESULTADOS

Os parâmetros utilizados para a análise imaginológica foram baseados na literatura, envolvendo desde características já conhecidas entre pacientes que utilizam esses medicamentos (Simpione *et al.*, 2020; Wongratwanich *et al.*, 2021) até outros aspectos que podem ser alterados com seu uso. Todos os exames foram observados em plano sagital, axial e coronal, no intuito de confirmar a presença de determinado sinal em mais de um corte. Avaliados nos quadrantes como PRESENTE ou AUSENTE, esses parâmetros foram:

1. Osteoesclerose – considerando ilhas isoladas de osso denso em um determinado sítio (Figura 3);
2. Aumento generalizado da densidade do trabeculado ósseo – considerando uma grande área que ultrapassa a linha média do maxilar analisado (Figura 4);
3. Áreas osteolíticas – regiões de imagem mista hipo/hiperdensa (Figura 5);
4. Espessamento da base da mandíbula (Figura 6);
5. Espessamento da cortical do canal mandibular (Figura 7);
6. Presença de alvéolo persistente – considerando região de cicatrização com exodontia realizada previamente ao uso da medicação (Figura 8);
7. Sequestro ósseo (Figura 9).

Para análises a nível dos dentes, foram investigados:

1. Espessamento do espaço periodontal – utilizando os dentes adjacentes como objeto de comparação (Figura 10);
2. Reabsorção óssea periodontal;
3. Espessamento da lâmina dura – utilizando dentes adjacentes como objeto de comparação (Figura 11);
4. Osteíte condensante.

Por fim, quanto à análise dos seios maxilares, foram pesquisados:

1. Espessamento mucoso (Figura 12);
2. Velamento do seio;
3. Comunicação buco-sinusal (Figura 13);
4. Espessamento da cortical (Figura 14).

A fim de entender o padrão de tecido ósseo e suas modificações em diferentes sítios dos maxilares, foi utilizada a classificação proposta por Lekholm e Zarb (Al-Ekrish *et al.*, 2018).

Todas as análises finais foram feitas em concordância de 100% quanto à PRESENÇA ou à AUSÊNCIA dos parâmetros acima citados pelas mesmas duas pesquisadoras da fase anterior.

Figura 3 – Osteoesclerose em mandíbula, plano sagital



Fonte: Radiologia FOB

Figura 4 – Aumento generalizado da densidade do trabeculado ósseo em plano axial



Fonte: Radiologia FOB

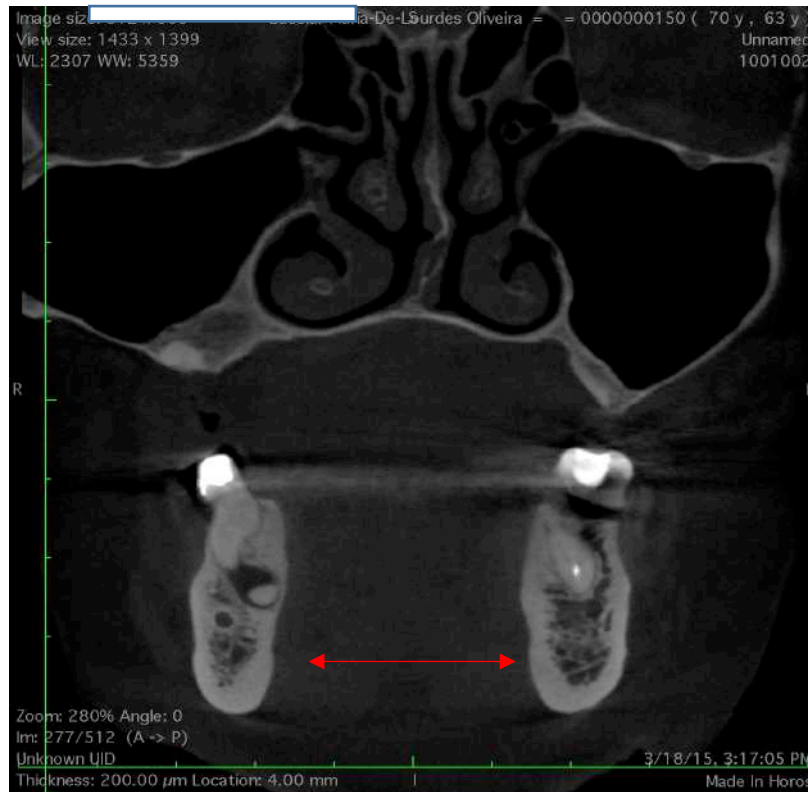
Figura 5 – Áreas osteolíticas, plano sagital



Fonte: Radiologia FOB



Figura 6 – Espessamento da base da mandíbula, plano coronal



Fonte: Radiologia FOB

Figura 7 – Espessamento da cortical do canal mandibular em plano sagital



Fonte: Radiologia FOB

Figura 8 – Alvéolo persistente, plano sagital



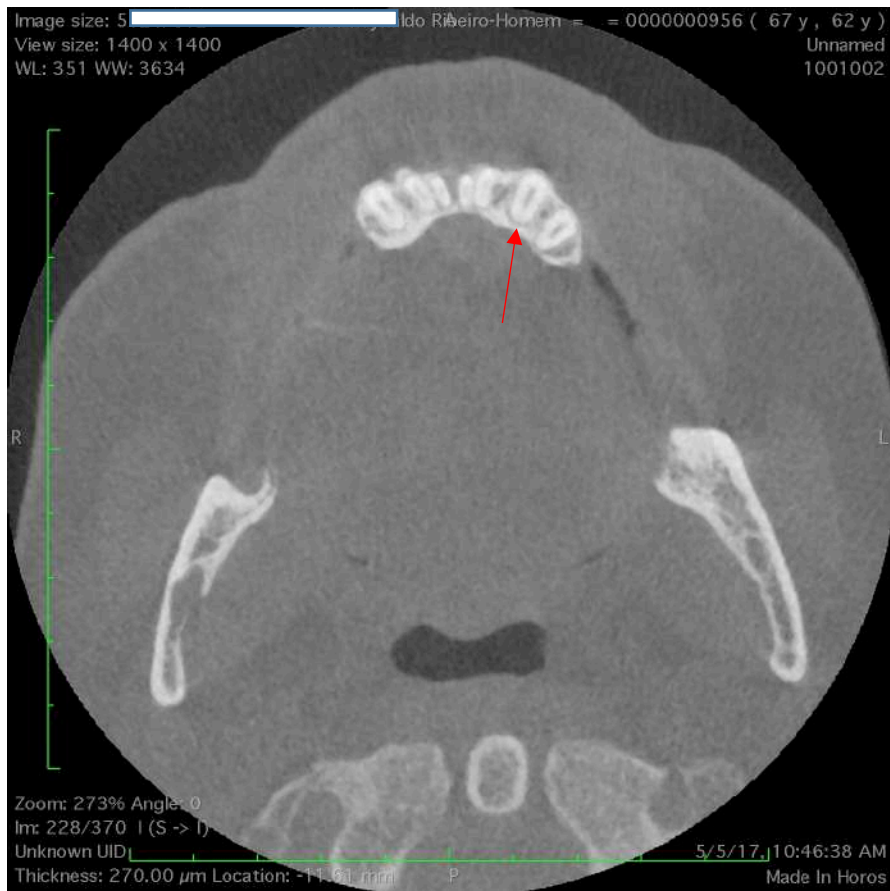
Fonte: Radiologia FOB

Figura 9 – Sequestro ósseo, plano sagital



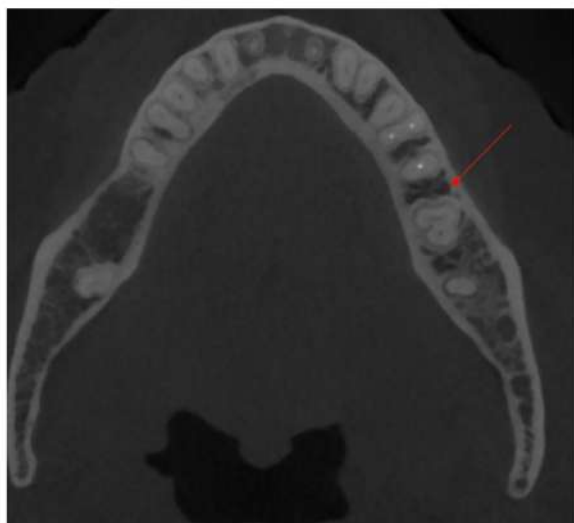
Fonte: Radiologia FOB

Figura 10 – Espessamento do ligamento periodontal em plano axial



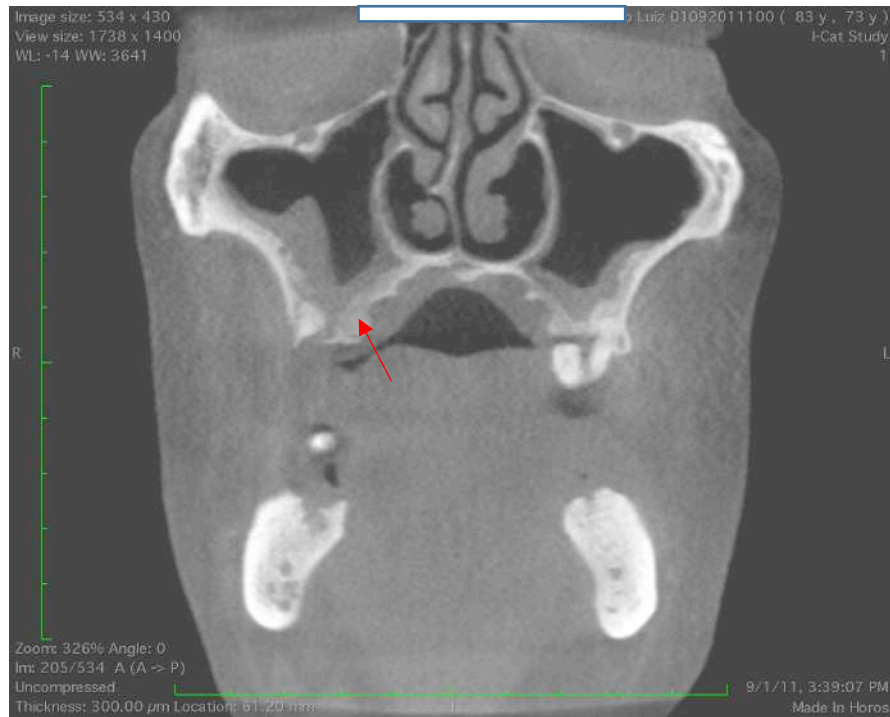
Fonte: Radiologia FOB

Figura 11 – Espessamento da lâmina dura, plano axial



Fonte: Radiologia FOB

Figura 12 – Espessamento mucoso, plano coronal



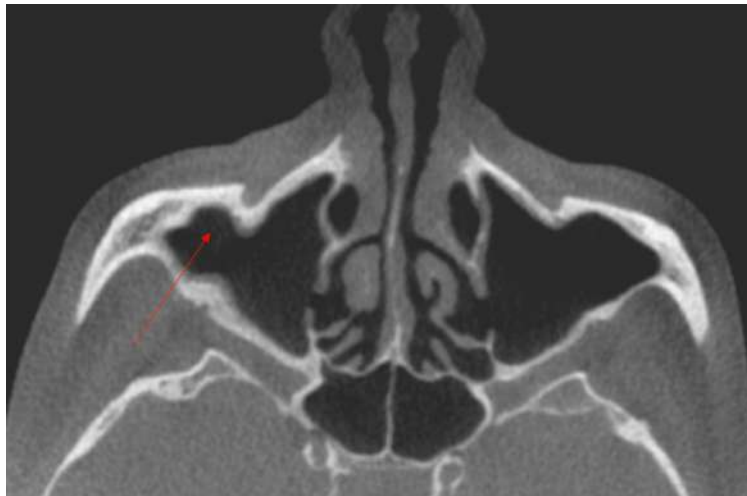
Fonte: Radiologia FOB

Figura 13 – Comunicação buco-sinusal, plano sagital



Fonte: Radiologia FOB

Figura 14 – Espessamento da cortical do seio maxilar, plano axial



Fonte: Radiologia FOB

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na primeira etapa, com o intuito de verificar a possível associação entre os parâmetros avaliados em tomografia e as variáveis independentes incluídas no estudo, foi realizada uma análise de regressão logística multivariada. As variáveis independentes, foram distribuídas em:

- tempo de uso (em meses);
- idade;
- gênero;
- arco afetado – maxila ou mandíbula;
- doença de base - dividido em oncológica e osteoporose;
- tipo de medicação – divididos em bisfosfonatos ou antiangiogênicos;
- vias de administração – divididos endovenosa ou via oral;
- uso de corticoides.

Utilizando o *software* JAMOVI (The jamovi project (2021). *jamovi* (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>; versão 2.0.0.0), a associação foi mensurada por meio do *odds ratio* em um intervalo de confiança de 95%, incluindo-se, no modelo, as associações que mostravam desfecho com  $p < 0,05$ .

Na segunda etapa, foi realizada a regressão logística multivariada confrontando os quadrantes portadores de osteonecrose com os quadrantes sem osteonecrose diagnosticada, a fim de identificar se existiam diferenças entre as características ósseas do quadrante doente e dos demais. Para essa etapa, utilizou-se o modelo de regressão hierárquica com o objetivo de confirmar a relação entre os parâmetros tomográficos associados à osteonecrose e o quadrante já diagnosticado como doente. Então, em um primeiro momento, foram incluídas as variáveis que apresentaram o valor de  $p > 0,2$ , para uma análise mais abrangente e específica, as quais, em seguida, seriam selecionadas para uma análise final. Nesse momento, foram usados os seguintes parâmetros:

- Osteoesclerose;
- Aumento generalizado da densidade – espessamento das trabéculas;
- Classificação de Lekholm e Zarb;
- Espessamento da base da mandíbula;
- Alvéolo persistente;
- Espessamento da cortical do canal mandibular;
- Áreas osteolíticas;
- Espessamento mucoso do seio maxilar;
- Velamento do seio maxilar;
- Comunicação buco-sinusal;
- Espessamento da cortical do seio maxilar;
- Sequestro ósseo;
- Reabsorção óssea;
- Espessamento do ligamento periodontal;
- Espessamento da lâmina dura;
- Osteíte condensante.

# 5 Resultados

---





## 5 RESULTADOS

### 5.1 DISTRIBUIÇÃO DAS POPULAÇÕES

As características gerais e a distribuição da população estão dispostas na Tabela 1. Ao todo, foram incluídos, neste estudo, 27 pacientes, dos quais 17 (62%) correspondiam ao gênero feminino e 10 (37%) ao gênero masculino. Entre os arcos afetados, a mandíbula apresentou 16 casos (59,25%), enquanto 11 foram localizados em maxila (40,74%). Os pacientes oncológicos foram representados por 19 pacientes (70%), enquanto os outros 8 (30%) apresentavam osteoporose. Os resultados podem ser observados na tabela abaixo (Tabela 1).

Quanto às medicações, foram divididas em BP, utilizados por 25 pacientes (92%), e AA, usados por 2 pacientes (8%). Nenhum paciente incluído neste estudo havia feito uso de anticorpo monoclonal. As vias de administração de ambas as drogas consistiam em endovenosa, no caso de 16 (60%) indivíduos, e oral, em 11 (40%). Entre eles, apenas 6 (22%) fizeram o uso concomitante de corticoides. Por fim, o tempo médio de uso dos medicamentos pelos pacientes foi calculado em 88 meses. Estes resultados podem ser observados na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das populações

Paciente	Sexo	Doença de base	Medicação	Via de administração	Arco afetado	Uso de corticóides	Tempo de uso (meses)
Caso #1	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Não	24
Caso #2	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Maxila	Não	48
Caso #3	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Maxila	Não	36
Caso #4	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Maxila	Não	120
Caso #5	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Via oral	Mandíbula	Não	12
Caso #6	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Via oral	Mandíbula	Não	12
Caso #7	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Mandíbula	Não	168
Caso #8	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Sim	18
Caso #9	Feminino	Oncológico	Antiangiogênica	Endovenosa	Mandíbula	Não	60
Caso #10	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Não	9
Caso #11	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Mandíbula	Sim	48
Caso #12	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Maxila	Não	84
Caso #13	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Não	108
Caso #14	Masculino	Oncológico	Antiangiogênica	Endovenosa	Maxila	Não	10
Caso #15	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Não	11
Caso #16	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Não	18
Caso #17	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Maxila	Sim	12
Caso #18	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Via oral	Mandíbula	Não	120
Caso #19	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Maxila	Não	48
Caso #20	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Não	12
Caso #21	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Maxila	Não	72
Caso #22	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Maxila	Não	48
Caso #23	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Maxila	Sim	120
Caso #24	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Não	48
Caso #25	Masculino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Mandíbula	Sim	14
Caso #26	Feminino	Osteoporose	Bisfosfonatos	Via oral	Mandíbula	Sim	72
Caso #27	Feminino	Oncológico	Bisfosfonatos	Endovenosa	Maxila	Não	60

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

## 5.2 RESULTADOS DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na tabela abaixo (Tabela 2), também consta uma síntese dos achados significantes na primeira etapa da pesquisa feita através de uma análise da regressão logística multivariada, procedida para avaliar a associação entre as características dos pacientes incluídos na pesquisa e os parâmetros avaliados nas TCFC, considerando o valor de  $p$  e o *odds ratio* em um intervalo de confiança de 95%. As avaliações foram

feitas a nível de quadrantes, sendo, portanto,  $n = 94$ , sendo 27 quadrantes diagnosticados com OMAM e 67 sem o diagnóstico clínico da lesão. No Anexo A, encontram-se as tabelas completas de todos os parâmetros analisados em relação às características avaliadas.

Tabela 2 – Síntese das associações significantes entre as características encontradas em pacientes com OMAM e os parâmetros avaliados nas TCFC

<b>Característica</b>	<b>Parâmetro</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
	Alvéolo persistente	0.044	0.03
Doença de base (oncológica- osteoporose)	Espessamento da lâmina dura	<.001	36.5
	Osso tipo 1	<.001	3.87
Tempo de uso da medicação	Espessamento do ligamento periodontal	<.001	0.986
	Reabsorção óssea	0.002	0.978
	Osteoesclerose	0.022	52.7
Tipo de medicação (antiangiogênica- bisfosfonatos)	Espessamento da base da mandíbula	0.047	26.2
	Reabsorção óssea	0.044	0.440
	Espessamento da lâmina dura	<.001	27.4
	Osso tipo 1	<.001	5.17
Via de administração (endovenosa-oral)	Osso tipo 1	<.001	4.00
Arco afetado (mandíbula-maxila)	Osso tipo 1	<.001	7.14
Gênero (feminino-masculino)	Osso tipo 1	<.001	1.29
Idade	Osteoesclerose	0.019	1.127

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

### 5.3 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS COM BASE NA TABELA 2.

Com base nos resultados presentes na Tabela 1, pode-se inferir que:

- A cada 1 ano, as chances de osteoesclerose aumentam doze vezes.
- Com a utilização de medicações AA, as chances de osteoesclerose aumentam cinquenta e duas vezes, se comparadas ao uso dos BP;
- O OT1 aparece cinco vezes mais em pacientes que utilizam antiangiogênicos, apresentando um padrão mais voltado para a imagem hiperdensa.
  - O OT1 pode ser três vezes mais observado em pacientes oncológicos quando comparados a pacientes portadores de osteoporose e ainda quatro vezes mais em pacientes que utilizam a medicação de forma endovenosa.
    - Indivíduos do gênero feminino têm uma maior chance de apresentar esse padrão ósseo de OT1
      - O OT1 pode ser visualizado sete vezes mais em mandíbula.
      - Indivíduos que utilizam medicação AA possuem vinte e seis vezes mais chances de apresentar um espessamento da base da mandíbula;
        - O alvéolo persistente é vinte e seis vezes mais recorrente no gênero masculino do que no feminino,
          - Com relação à doença de base, pacientes oncológicos podem possuir uma discreta tendência a apresentar alvéolo persistente (0.03x mais) quando comparados aos pacientes com osteoporose;
            - Quanto maior o tempo de utilização da medicação, maior a chance de haver um espessamento do ligamento periodontal
              - O espessamento do ligamento periodontal pode ser mais observado em idades mais avançadas;
                - A reabsorção óssea é mais observada em indivíduos mais idosos
                - Pacientes que utilizam a medicação AA possuem maiores chances de apresentar reabsorção óssea.
                - Quanto mais tempo se utilizar a droga, maiores as chances de haver reabsorção óssea.
                - O espessamento da lâmina dura pode estar associado ao uso de medicação AA.

- O espessamento da lâmina dura é mais frequentemente observado em pacientes oncológicos.
- Pacientes mulheres possuem mais o espessamento da lâmina dura do que os homens.

Os parâmetros que não apresentaram significância ( $p \leq$  ou igual a 0.05) e, portanto, não se mostraram como características de risco associadas aos parâmetros avaliados foram: aumento da densidade óssea generalizada, espessamento da cortical do canal mandibular, áreas osteolíticas, sequestro ósseo, espessamento da mucosa do seio maxilar, velamento do seio maxilar, comunicação buco-sinusal, espessamento da cortical do seio maxilar e osteíte condensante.

Partindo para a segunda etapa, a análise feita quanto aos quadrantes que apresentavam a osteonecrose *versus* os quadrantes sem OMAM diagnosticada, após regressão logística multivariada, não foi observada significância estatística alguma considerando  $p < 0.2$ . Sendo assim, as alterações ósseas acontecem por toda a extensão dos maxilares e, provavelmente, o risco de ocorrer a OMAM nos outros quadrantes ainda não diagnosticados é o mesmo do quadrante já diagnosticado. Isso significa que qualquer um dos preditores analisados pode estar em qualquer quadrante, não sendo exclusivo do quadrante com osteonecrose.

# 6 Discussão

---



## 6 DISCUSSÃO

Algumas características são ditas presentes, frequentemente, em pacientes com OMAM, como: osteoesclerose, alvéolo persistente, sequestro ósseo, áreas osteolíticas (Phal *et al.*, 2007; Ogura *et al.*, 2021), espessamento da cortical do canal mandibular e do seio maxilar (Wongratwanich *et al.*, 2021), espessamento do ligamento periodontal e da lâmina dura (Klingelhöffer *et al.*, 2016; Cardoso *et al.*, 2017; Simpione *et al.*, 2020). Neste estudo, além dessas características, observou-se aumento da densidade generalizada, representada pelo espessamento das trabéculas ósseas, espessamento da base da mandíbula e osteíte condensante. A respeito de manifestações específicas da maxila, a literatura cita ainda espessamento mucoso e velamento do seio, associando essas ocorrências a uma tendência de que os pacientes apresentem sinusite (Maurer *et al.*, 2011; Gallego *et al.*, 2014; Wasserzug *et al.*, 2017). Nesta análise, foi possível observar tais características, e alguns pacientes apresentaram também comunicação buco-sinusal. Em resumo, foram observados dois ou mais desses fatores mencionados em todos os pacientes.

Quanto à classificação de Lekholm e Zarb, proposta em 1985 para avaliar a proporção relativa de osso cortical e trabecular, sabe-se que é amplamente utilizada na área de implantodontia (Al-Ekrish *et al.*, 2018). Nenhum outro estudo prévio, em contrapartida, havia feito uso dessa classificação para avaliar as alterações ósseas que podem ocorrer em indivíduos que apresentam OMAM. Além de observar alterações que ocorrem dentro da mesma cavidade oral, onde, muitas vezes, o mesmo paciente apresenta classificações diferentes quanto ao tipo de osso a depender da região, foi possível investigar essas variações e traçar associações com as características desses pacientes, que confirmam alterações ósseas estimuladas pela forma de administração e tipo de medicação, estando ainda associadas à doença de base. Entre essas características, as formas mais agressivas de tratamento, como o uso de AA administrados endovenosamente a pacientes oncológicos, considerados mais graves, apresentam uma maior tendência de se relacionarem a um achado de OT1, um tipo de osso mais denso.

Já sobre a presença de osteoesclerose, citada em casos de OMAM (Walton *et al.*, 2019), após as análises estatísticas do presente estudo, foi revelada uma forte associação desse parâmetro com a idade, sendo que, a cada ano, aumenta-se doze vezes a chance de ser observado esse tipo de característica. Além disso, tal



característica não se mostrou exclusiva ao quadrante que apresenta a osteonecrose, estando presente também nos demais quadrantes onde não há sinais clínicos da lesão. Da mesma forma, o OT1 aparece mais em gênero feminino do que em gênero masculino, o que talvez possa ser explicado pelas variações anatômicas das corticais, que diferem entre os gêneros (Roberts *et al.*, 2011). Entretanto, ambas as análises não são específicas de indivíduos que utilizam medicações associadas à osteonecrose.

A medicação AA é utilizada no combate ao câncer e busca eliminar o suprimento de oxigênio para as células tumorais através da diminuição da rede vascular, evitando que novos vasos sanguíneos se formem (Vilela-Carvalho *et al.*, 2018; Lopes-Coelho *et al.*, 2021). Estudos revelaram que algumas drogas Anti-VEFG são capazes de afetar a quimiotaxia que envolve o recrutamento de macrófagos e osteoblastos (Eguia *et al.*, 2020) e ainda inibir a diferenciação de osteoclastos o que atrapalharia todo o processo de remodelação óssea.

Neste trabalho, foi observada uma forte associação entre os indivíduos que recebem a medicação AA com uma maior tendência para apresentar osteoesclerose, espessamento da base da mandíbula, reabsorção óssea, espessamento da lâmina dura e osso tipo 1 da classificação de Lekholm e Zarb, quando comparados a pacientes que receberam somente os BP. Estudos recentes comparam, especificamente, o uso de anticorpo monoclonal, como o denosumabe, aos BP, levando o primeiro a um maior aparecimento de sequestro ósseo (Baba *et al.*, 2019), ou ainda uma maior tendência ao aparecimento da necrose em pacientes que utilizam BP (Zhang *et al.*, 2016); no entanto, nenhum estudo atual apresenta esse paralelo com medicamentos AA.

Algumas diferenças entre os pacientes oncológicos e portadores de osteoporose já são mais conhecidas, como o fato de os pacientes com osteoporose utilizarem, prioritariamente, BP e na forma oral. Essa condição, provavelmente, leva às diferenças significativas encontradas tanto neste estudo quanto em outros. Aqui, observou-se que os pacientes oncológicos apresentam uma maior chance de apresentar alvéolo persistente, espessamento da lâmina dura e OT1. Sobre esse último parâmetro avaliado, pode ser ainda confirmado pelo fato de que pacientes oncológicos recebem também a medicação AA e de forma endovenosa, o que pode levar a uma maior apresentação de osso mais hiperdenso, ou seja, tipo 1.

Além disso, Walton *et al.* (2019) observaram que pacientes com osteoporose têm uma maior tendência de apresentar o estágio 2 da osteonecrose, enquanto pacientes oncológicos são mais frequentemente encontrados no estágio 1. Os autores acreditam que essa diferença se dê por conta de os pacientes oncológicos realizarem um monitoramento mais constante e próximo a equipes multidisciplinares. Em termos de exames de radiografia panorâmica, o estudo de Walton *et al.* (2019) não encontrou diferenças na presença ou severidade entre os pacientes com essas doenças de base, ao passo que, neste estudo, foi identificado maior aparecimento de certos parâmetros que não são observados tão facilmente nesse tipo de exame radiográfico. Muito provavelmente, essa seja a causa da discrepância dos resultados.

Com a ajuda de um *software*, um estudo mensurou o grau de esclerose em pacientes que possuíam OMAM (Bagan *et al.*, 2017) e observou que, de fato, esses pacientes possuem uma esclerose mais severa do que pacientes do controle. Ainda, comparando o lado já diagnosticado com necrose com o lado contralateral, de forma semelhante a este presente estudo, Bagan *et al.* (2017), encontraram diferenças significativas no grau de esclerose. Entretanto, neste trabalho não foram observadas diferenças estatísticas significativas quando aplicada uma regressão logística multivariada em nenhum dos parâmetros incluídos nas análises tomográficas, o que conduz à conclusão de que as alterações ósseas ocorrem da mesma forma por todo o complexo maxilo-mandibular.

A limitação deste estudo se dá pelo fato de não possuir imagens anteriores à administração da medicação associada à necrose a fim de que se comparem as alterações encontradas. Ainda, um estudo com uma maior amostragem e multicêntrico poderia enfatizar todos os achados deste. Todavia, foi possível entender que, embora muitos estudos sejam feitos com o objetivo de procurar sinais de risco para a OMAM baseando-se, principalmente, em alguns achados tomográficos, como os parâmetros aqui incluídos, as alterações ocorrem por todo o complexo maxilo-mandibular, estando este, pois, todo comprometido pelo efeito dos medicamentos.



# 7 Conclusão

---



## 7 CONCLUSÃO

Dentro dos limites deste estudo, pôde-se concluir que:

1. As diferenças encontradas entre o quadrante com OMAM (clínicamente diagnosticada) e demais quadrantes dos maxilares sem a lesão diagnosticada clinicamente por meio da TCFC não foram significativas, estando todos os valores de  $p > 0,2$ ;

2. As associações de significância entre as alterações imaginológicas e características dos pacientes que utilizam as medicações associadas à osteonecrose foram: espessamento do LP e reabsorção óssea de acordo com o tempo de uso; osteoesclerose, espessamento da base da mandíbula, reabsorção óssea, espessamento da lâmina dura e OT1 em pacientes que utilizam AA; OT1 em pacientes que receberam a medicação por via endovenosa; e alvéolo persistente, espessamento da lâmina dura e OT1 sendo mais vistos em pacientes oncológicos;

3. É sinal de risco para a OMAM a combinação de duas ou mais das características a seguir, quando presentes em qualquer um dos quadrantes: osteoesclerose, alvéolo persistente, espessamento da base da mandíbula, reabsorção óssea, espessamento do ligamento periodontal, espessamento da lâmina dura e característica de OT1.



# Referências

---





## REFERÊNCIAS

- AL-EKRISH, A. A.; WIDMANN, G.; ALFADDA, S. A. Revised, Computed Tomography-Based Lekholm and Zarb Jawbone Quality Classification. **Int J Prosthodont**, v. 31, n. 4, p. 342-345, Jul/Aug 2018. ISSN 0893-2174 (Print) 0893-2174.
- BABA, A. et al. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (4), CT and MR imaging findings of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws/medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). **Japanese Dental Science Review**, v. 55, n. 1, p. 58-64, Nov 2019. ISSN 1882-7616. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000496917500009 >.
- BAGAN, L. et al. Grade of sclerosis in the contralateral mandibular area in osteonecrosis of the jaws. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 46, n. 2, p. 167-172, Feb 2017. ISSN 0901-5027.
- BEDOGNI, A. et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 52, n. 7, p. 603-8, Sep 2014. ISSN 0266-4356.
- BIANCHI, S. D. et al. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 104, n. 2, p. 249-258, 2007/08/01/ 2007. ISSN 1079-2104. Available at: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107921040700162X> >.
- CARDOSO, C. L. et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Int J Dent**, v. 2017, p. 3190301, 2017. ISSN 1687-8728 (Print) 1687-8728.
- EGUIA, A.; BAGÁN-DEBÓN, L.; CARDONA, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 25, n. 1, p. e71-e83, Jan 1 2020. ISSN 1698-4447 (Print) 1698-4447.
- GAETA-ARAUJO, H. et al. Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? **Oral Diseases**, v. 27, n. 2, p. 312-319, Mar 2021. ISSN 1354-523X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000555968600001 >.
- GALLEGO, L. et al. Sinus Mucosal Thickening in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study. **ORL**, v. 76, n. 4, p. 199-206, 2014. ISSN 0301-1569. Available at: < <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000365930> >.
- GAËTA-ARAUJO, H. et al. Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? **Oral Dis**, v. 27, n. 2, p. 312-319, Mar 2021. ISSN 1354-523x.
- HELLSTEIN, J. Osteochemonecrosis: an overview. **Head Neck Pathol**, v. 8, n. 4, p. 482-90, Dec 2014. ISSN 1936-055X (Print) 1936-055x.

HUTCHINSON, M. et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 68, n. 9, p. 2232-40, Sep 2010. ISSN 0278-2391.

KHAN, A. A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **J Bone Miner Res**, v. 30, n. 1, p. 3-23, Jan 2015. ISSN 0884-0431.

KLINGELHÖFFER, C. et al. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 45, n. 5, p. 20160065, 2016/05/01 2016. ISSN 0250-832X. Available at: < <https://doi.org/10.1259/dmfr.20160065> >. Accessed on: 2022/02/18.

LOPES-COELHO, F. et al. Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 7, Apr 5 2021. ISSN 1422-0067.

MAURER, P. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 3, p. 285-291, 2011/03/01/ 2011. ISSN 0901-5027. Available at: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502710004820> >.

MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Dis**, v. 24, n. 4, p. 527-536, May 2018. ISSN 1354-523x.

MÜCKE, T. et al. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. **Semin Musculoskelet Radiol**, v. 20, n. 3, p. 305-314, Jul 2016. ISSN 1089-7860.

OGURA, I. et al. CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. **Imaging Science in Dentistry**, v. 51, n. 1, p. 73-80, Mar 2021. ISSN 2233-7822. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000634842100010 >.

OTTO, S. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. **Cancer Treat Rev**, v. 69, p. 177-187, Sep 2018. ISSN 0305-7372.

PHAL, P. M. et al. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 28, n. 6, p. 1139-45, Jun-Jul 2007. ISSN 0195-6108 (Print) 0195-6108.

ROBERTS, M. et al. Changes in mandibular cortical width measurements with age in men and women. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 6, p. 1915-1925, 2011/06/01 2011. ISSN 1433-2965. Available at: < <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1410-3> >.

RUGGIERO, S. L. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 27, n. 4, p. 479-87, Nov 2015. ISSN 1042-3699.

- RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 102, n. 4, p. 433-41, Oct 2006. ISSN 1079-2104.
- SHIMAMOTO, H. et al. Does CBCT alter the diagnostic thinking efficacy, management and prognosis of patients with suspected Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws? **Dentomaxillofac Radiol**, v. 47, n. 3, p. 20170290, Feb 2018. ISSN 0250-832X (Print) 0250-832x.
- SIMPIONE, G. et al. Tomographic study of Jaw bone changes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. **J Clin Exp Dent**, v. 12, n. 3, p. e285-e290, Mar 2020. ISSN 1989-5488 (Print) 1989-5488.
- STOCKMANN, P. et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. **Clinical Oral Investigations**, v. 14, n. 3, p. 311-317, 2010/06/01 2010. ISSN 1436-3771. Available at: < <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0293-1> >.
- VILELA-CARVALHO, L. N.; TUANY-DUARTE, N.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M. A. L.-O., KAREM. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES odontol.** [online]. 2018, vol.31, n.2 [cited 2022-02-22], pp.48-63. SSN 0120-971X., v. 31, 12 2018.
- WALTON, K. et al. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients-quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. **Dentomaxillofac Radiol**, v. 48, n. 1, p. 20180128, Jan 2019. ISSN 0250-832X (Print) 0250-832x.
- WASSERZUG, O. et al. Involvement of the Maxillary Sinus in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Radiologic Aspects. **American Journal of Rhinology & Allergy**, v. 31, n. 1, p. 36-39, 2017/01/01 2017. ISSN 1945-8924. Available at: < <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4395> >. Accessed on: 2022/02/18.
- WILDE, F. et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 114, n. 6, p. 804-811, 2012/12/01/ 2012. ISSN 2212-4403. Available at: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440312015155> >.
- WONGRATWANICH, P. et al. Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw? A review. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 50, n. 6, p. 17, 2021. ISSN 0250-832X. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000687829700004 >.
- YONEDA, T. et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. **J Bone Miner Metab**, v. 35, n. 1, p. 6-19, Jan 2017. ISSN 0914-8779.

ZHANG, X. et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). **J Bone Miner Res**, v. 31, n. 2, p. 336-40, Feb 2016. ISSN 0884-0431.

# Apêndices

---

**APÊNDICES** – Tabelas de 3 a 17

Tabela 3 – Osteoesclerose

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.628	0.993
Idade	0.019	1.127
Gênero (M-F)	0.685	1.423
Arco (maxila-mandíbula)	0.199	0.369
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.992	1.790
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.022	52.781
Via de administração (oral-endovenosa)	0.164	5.330
Uso de corticoide (sim- não)	0.896	1.193

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 4 – Aumento da densidade óssea

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.375	1.006
Idade	0.128	1.036
Gênero (M-F)	0.110	2.607
Arco (maxila-mandíbula)	0.851	0.917
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.526	0.576
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.411	0.350
Via de administração (oral-endovenosa)	0.664	1.357
Uso de corticoide (sim- não)	0.132	0.401

Fonte: Elaborado pela autora, 2022



Tabela 5 – Espessamento da base da mandíbula

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.342	1.010
Idade	0.747	0.987
Gênero (M-F)	0.374	0.321
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.064	15.999
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.047	26.218
Via de administração (oral-endovenosa)	0.054	7.614
Uso de corticoide (sim- não)	0.353	3.0017

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 6 – Alvéolo persistente

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.359	1.009
Idade	0.203	0.968
Gênero (M-F)	<.001	24.231
Arco (maxila-mandíbula)	0.847	0.897
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.044	0.037
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.172	0.187
Via de administração (oral-endovenosa)	0.099	0.120
Uso de corticoide (sim- não)	0.973	1.022

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 7 – Espessamento da cortical do canal mandibular

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.586	1.005
Idade	0.925	1.028
Gênero (M-F)	0.974	1.028
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.210	5.44
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.335	3.865
Via de administração (oral-endovenosa)	0.233	2.986
Uso de corticoide (sim- não)	0.948	0.938

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 8 – Áreas osteolíticas

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.585	1.006
Idade	0.712	1.011
Gênero (M-F)	0.570	1.711
Arco (maxila-mandíbula)	0.174	0.364
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.993	4.88
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.800	1.472
Via de administração (oral-endovenosa)	0.993	7.23
Uso de corticoide (sim- não)	0.924	0.922

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 9 – Sequestro ósseo

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.562	1.007
Idade	0.462	1.040
Gênero (M-F)	0.689	0.590
Arco (maxila-mandíbula)	0.383	1.252
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.296	4.268
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.996	7.81
Via de administração (oral-endovenosa)	0.177	5.396
Uso de corticoide (sim- não)	0.855	0.788

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 10 – Espessamento mucoso do seio maxilar

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.514	1.009
Idade	0.767	1.014
Gênero (M-F)	0.356	2.386
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.135	0.117
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.996	7.15
Via de administração (oral-endovenosa)	0.304	0.256
Uso de corticoide (sim- não)	0.380	0.468

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 11 – Velamento do seio maxilar

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	1.000	1.000
Idade	0.259	0.845
Gênero (M-F)	0.997	1.29
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.997	2.40
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.999	1.99
Via de administração (oral-endovenosa)	0.998	4.72
Uso de corticoide (sim- não)	0.464	0.156

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 12 – Comunicação buco-sinusal

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.781	1.007
Idade	0.548	0.965
Gênero (M-F)	0.121	7.380
Doença de base (oncológico-osteoporose)	1.000	0.278
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.998	2.28
Via de administração (oral-endovenosa)	0.997	4.20
Uso de corticoide (sim- não)	0.593	0.409

Fonte: Elaborado pela autora, 2022



Tabela 13 – Espessamento da cortical do seio maxilar

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.062	0.939
Idade	0.058	0.849
Gênero (M-F)	0.112	9.652
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.993	1.85
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.995	3.29
Via de administração (oral-endovenosa)	0.993	5.23
Uso de corticoide (sim- não)	0.064	0.025

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 14 – Espessamento do ligamento periodontal

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	<.001	0.986
Idade	<.001	0.940
Gênero (M-F)	0.411	0.769
Arco (maxila-mandíbula)	0.969	0.991
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.785	0.879
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.199	0.879
Via de administração (oral-endovenosa)	0.774	0.907
Uso de corticoide (sim- não)	0.055	0.487

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 15 – Reabsorção óssea

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	<.001	0.978
Idade	0.002	0.970
Gênero (M-F)	0.232	1.305
Arco (maxila-mandíbula)	0.785	0.953
Doença de base (oncológico-osteoporose)	0.309	0.674
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.044	0.440
Via de administração (oral-endovenosa)	0.837	1.060
Uso de corticoide (sim- não)	0.638	0.895

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 16 – Espessamento da lâmina dura

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.006	1.012
Idade	0.246	1.018
Gênero (M-F)	0.007	0.283
Arco (maxila-mandíbula)	0.196	0.679
Doença de base (oncológico-osteoporose)	<.001	36.5
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	<.001	27.4
Via de administração (oral-endovenosa)	0.068	2.036
Uso de corticoide (sim- não)	0.170	2.008

Fonte: Elaborado pela autora, 2022

Tabela 17 – Osteíte condensante

<b>Preditor</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Odds Ratio</b>
Tempo de uso (meses)	0.492	0.941
Idade	0.265	1.177
Gênero (M-F)	0.362	0.239
Arco (maxila-mandíbula)	0.965	0.937
Doença de base (oncológico-osteoporose)	1.000	2.944
Medicação (antiangiogênica- bisfosfonato)	0.998	9.56
Via de administração (oral-endovenosa)	0.997	2.42
Uso de corticoide (sim- não)	0.076	18.9

Fonte: Elaborado pela autora, 2022



# Anexos

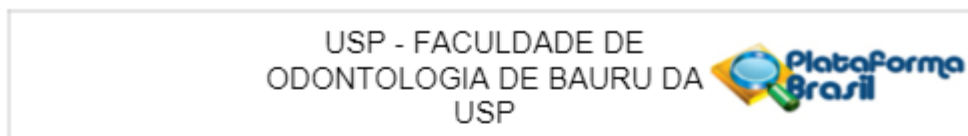
---





## ANEXOS

## Anexo A – Termo de aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Quantificação das alterações identificadas em tomografia de feixe cônico na osteonecrose dos maxilares relacionada a medicações

**Pesquisador:** MARIEL RUIVO BIANCARDI

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 40179920.7.0000.5417

**Instituição Proponente:** Universidade São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.650.166

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo descritivo transversal que será realizado na Faculdade de Odontologia de Bauru (USP) por meio da análise de tomografias e prontuários de pacientes com diagnóstico de osteonecrose dos maxilares associada à medicamentos.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Principal:** O objetivo desta pesquisa é avaliar as características clínicas, através das evoluções contidas nos prontuários e imaginológicas por meio da TCFC da maxila e mandíbula de pacientes tratados com medicação antitrombóticos e anti-angiogênicos, estabelecendo relação entre o sítio doente e demais sítios.

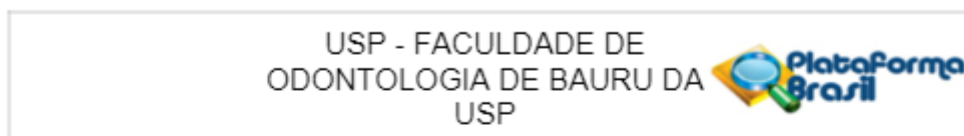
**Objetivos Específicos:** Quantificar e avaliar intensidade das mudanças nos quadrantes da face que comumente são afetados (maxila, mandíbula e seios maxilares) pelo uso da medicação relacionada à osteonecrose versus os quadrantes não doentes de acordo com escala desenvolvida pela própria pesquisadora. E, avaliar se um ou mais das alterações vistas na tomografia seriam sinais preditivos de osteonecrose para estes pacientes.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Dentre os riscos oferecidos pelo projeto, estão a possibilidade dos pacientes terem seus dados expostos, embora os pesquisadores serão cuidadosos para anonimizar estes dados para as análises. Com esta pesquisa, espera-se estabelecer uma análise profunda das

**Endereço:** DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9  
**Bairro:** VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA      **CEP:** 17.012-901  
**UF:** SP      **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8356      **Fax:** (14)3235-8356      **E-mail:** cep@fob.usp.br

## Anexo A – Termo de aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa



Continuação do Parecer: 4.650.166

modificações ocorridas a nível ósseo dos pacientes em tratamento oncológico ou para osteoporose, a fim de prevenir maiores danos, ou seja, maiores sítios doentes, garantindo assim uma melhor qualidade de vida para estes indivíduos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Nesta nova versão do projeto e dos documentos apresentada, todas as solicitações foram atendidas.

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

Todos os termos de apresentação obrigatória foram ajustados, com exceção do Termo de Aquiescência do Departamento. Favor ver sugestão para esse item.

**Recomendações:**

Projeto adequado do ponto de vista Ético.

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

Não há pendências de ordem ética.

No entanto, no documento TERMO DE AQUIESCÊNCIA DO DEPARTAMENTO ainda consta o título anteriormente usado "Osteonecrose dos maxilares relacionadas a medicamentos: quantificação das alterações identificadas em tomografias de feixe cônico".

Recomendamos o envio de uma NOTIFICAÇÃO para envio deste documento com o Título Final utilizado pelos pesquisadores "Quantificação das alterações identificadas em tomografias de feixe cônico nas osteonecrose dos maxilares relacionadas a medicações".

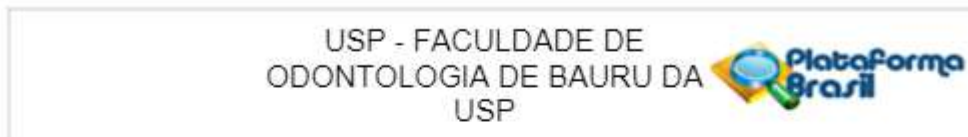
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 07/04/2021, via Google Meet, devido à pandemia da COVID-19 e por orientações da CONEP, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. No entanto, solicita o envio de notificação com correção de um documento, conforme descrito no item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9  
 Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901  
 UF: SP Município: BAURU  
 Telefone: (14)3235-8356 Fax: (14)3235-8356 E-mail: cep@fob.usp.br

Página 02 de 04

## Anexo A – Termo de aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa



Continuação do Parecer: 4.650.166

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1649129.pdf	27/02/2021 11:24:39		Aceito
Outros	cartaresposta022021.doc	27/02/2021 11:24:24	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeAquienciaCPC.pdf	27/02/2021 11:23:21	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeAquiencia.doc	27/02/2021 11:22:36	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADO.docx	27/02/2021 11:22:03	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	21/01/2021 18:10:11	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoCompromissoPesquisadorResultadosPesquisa.doc	19/01/2021 11:19:14	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/11/2020 17:40:25	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	autorizacao1.pdf	03/11/2020 17:06:39	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	autorizacao2.pdf	03/11/2020 17:05:34	MARIEL RUIVO BIANCARDI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

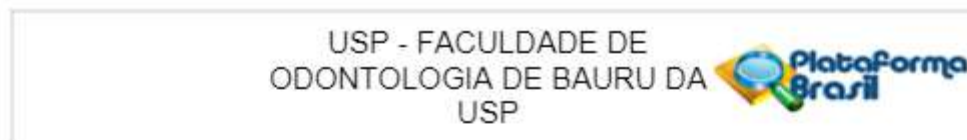
BAURU, 14 de Abril de 2021

Assinado por:  
Juliana Fraga Soares Bombonatti  
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9  
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901  
UF: SP Município: BAURU  
Telefone: (14)3235-8358 Fax: (14)3235-8358 E-mail: cep@fob.usp.br

Página 03 de 04

## Anexo A – Termo de aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa



Continuação do Parecer: 4.850.166

**Endereço:** DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9  
**Bairro:** VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA      **CEP:** 17.012-901  
**UF:** SP      **Município:** BAURU  
**Telefone:** (14)3235-8358      **Fax:** (14)3235-8358      **E-mail:** cep@fob.usp.br

Página 04 de 04