



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

**MIDIAN SOUSA ASSIS**

**AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA EM  
TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS DE PESSOAS  
COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Salvador  
2022

**MIDIAN SOUSA ASSIS**

**AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA EM  
TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS DE PESSOAS  
COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

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

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Almeida Sarmiento

Salvador  
2022

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

A848 Assis, Midian Sousa

Avaliação radiomorfométrica em tomografias computadorizadas de  
pessoas com doenças cardiovasculares/Midian Sousa Assis. – Salvador,  
2022.

106 f.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Viviane Almeida Sarmiento.

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

Inclui referências.

1. Doenças cardiovasculares. 2. Aterosclerose. 3. Baixa densidade  
mineral óssea. 4. Tomografia computadorizada. Mandíbula. I. Sarmiento,  
Viviane Almeida. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.12



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

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**C.D. MIDIAN SOUSA ASSIS**

**“AVALIAÇÃO RADIOMORFOMÉTRICA MANDIBULAR EM  
TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS DE PESSOAS COM  
DOENÇAS CARDIOVASCULARES”**

**BANCA EXAMINADORA:**

---

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

---

**Profa. Dra. Patricia Miranda Leite Ribeiro (Examinador Interno)**  
Professora da Universidade Federal da Bahia

---

**Profa. Dra. Thais Feitosa Leitão de Oliveira Gonzalez (Examinador Externo)**  
Professora da Universidade Estadual de Feira de Santana

*Aos meus pais, fonte inesgotável de amor e dedicação aos filhos.  
Às minhas amadas irmãs, Meliane e Midielle, pelo eterno apoio e incentivo.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por nunca ter me desamparado, inclusive nos momentos mais difíceis.

À minha família, exemplo de fortaleza, persistência e amor; o porto seguro que sempre me abrigou e impulsionou a navegar em novas águas. Muito obrigada por manter o farol aceso para apontar-me o caminho de volta...

Uma gratidão que se prolonga até a minha orientadora Viviane Almeida Sarmiento, por ter me orientado neste trabalho e por ter me incentivado e conduzido desde o primeiro interesse em começar o Mestrado.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação da UFBA pela disponibilidade e conhecimento passado para nós mestrandos.

Aos meus amigos, Barbara Laís e Hebert França, pela amizade sincera presente em todos os momentos desta caminhada e além dela. Obrigada pela paciência, compreensão, carinho e apoio.

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

A meus colegas do Mestrado, pelos momentos divididos juntos, especialmente à Daiane e Paula, que se tornaram verdadeiras amigas e tornaram mais leve essa jornada.

À Lívia Brito, pelo exemplo de profissionalismo e conhecimentos compartilhados e todos aqueles que, de algum modo, contribuíram para a elaboração deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

*“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas”.*

(Claude Lévi-Strauss)

## RESUMO

A doença cardiovascular, uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, é causada principalmente pela aterosclerose, uma doença inflamatória crônica dos vasos sanguíneos. A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) tem sido relacionada à baixa densidade mineral óssea (DMO) e alterações ósseas sistêmicas parecem poder ser avaliadas em exames de tomografia computadorizada (TC) de mandíbula. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade óssea mandibular de pessoas com DCVA, por meio de índices radiomorfométricos obtidos de imagens tomográficas. A amostra foi composta por 130 exames de TC multislice de mandíbula de pessoas com DCVA. Em cortes transversais da mandíbula na região do forame mental, bilateralmente, foram avaliados os seguintes índices radiomorfométricos: Índice Mandibular Tomográfico Inferior [ITC (I)], Índice Mandibular Tomográfico Superior [ITC (S)], Índice Mental Tomográfico (IMTC), Índice Cortical Tomográfico (ICTC) e Índice de Reabsorção Alveolar Mandibular (IROAM). A concordância intraobservador foi avaliada por meio do teste Kappa e estatísticas de coeficiente de correlação intraclassa, e os resultados entre os grupos foram comparados pelo teste de Kruskal Wallis e Qui-quadrado para uma probabilidade de erro de 5%. Os resultados mostraram que a grande maioria dos pacientes com DCVA apresentou IMTC, ITC (S) e ITC (I) abaixo dos valores considerados normais. A categoria C3 do ICTC foi a mais prevalente na amostra (50%). Os valores de ITC (S), ITC (I) e IMTC foram maiores nas categorias C1 e C2 e diminuíram gradualmente na categoria C3 ( $p < 0,01$ ). Indivíduos etilistas e com 70 anos ou mais apresentaram IMTC, ITC (S) e ITC (I) consistentemente mais baixo do que os indivíduos nas demais faixas etárias ( $p < 0,01$ ). O número de dentes presentes e a condição dentária foram significativamente associados ao IROAM ( $p < 0,01$ ). Dentre todas as comorbidades, apenas a desnutrição estava associada de forma significativa ao ICTC ( $p < 0,05$ ). Pôde-se concluir que a maioria dos indivíduos com DCVA apresentou corticais mandibulares finas e porosas, sendo esta tendência influenciada pelas variáveis desnutrição, etilismo e idade avançada.

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose; Baixa Densidade Mineral Óssea; Tomografia Computadorizada; Mandíbula.



## ABSTRACT

Cardiovascular disease, a leading cause of mortality worldwide, is primarily caused by atherosclerosis, a chronic inflammatory disease of blood vessels. Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) has been related to low bone mineral density (BMD) and systemic bone changes seem to be able to be evaluated on computed tomography (CT) scans of mandible. Thus, the objective of this study was to evaluate the mandibular bone quality of people with ASCVD through radiomorphometric indexes obtained from tomographic images. The sample consisted of 130 multislice CT scans of mandible of people with ASCVD. In cross-sections of mandible in the region of the mental foramen, bilaterally, the following radiomorphometric indexes were evaluated: Computed Tomography Mandibular index ((inferior) [CTI (I)], Computed Tomography Mandibular Index (superior) [CTI(S)], Computed Tomography Mental Index (CTMI), Computed Tomography Cortical Index (CTCI) and Mandibular Alveolar Resorption Index (MARI). Intra-examiner agreement was assessed using the Kappa test and intraclass correlation coefficient statistics, and the results between groups were compared using the Kruskal Wallis and Chi-square test for a 5% error probability. The results showed that the vast majority of patients with ASCVD presented CTMI, CTI (I) and CTI (S) below the values considered normal. The CTCI C3 category was the most prevalent in the sample (50%). The values of CTI (I), CTI (S) and CTMI were higher in categories C1 and C2 and gradually decreased in category C3 ( $p < 0.01$ ). Alcoholic individuals and aged 70 years old or older had a consistently lower CTMI, CTI (I) and CTI (S) than individuals in the other age groups ( $p < 0.01$ ). The number of teeth presented, and dental condition were significantly associated with MARI ( $p < 0.01$ ). Among all comorbidities, only malnutrition was significantly associated with CTCI ( $p < 0.05$ ). It can be concluded that the majority of individuals with ASCVD had thin and porous mandibular cortices, and this tendency was influenced by the variables malnutrition, alcohol consumption and advanced age.

**Key words:** Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Low Bone Mineral Density; Computed tomography; Mandible.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Diagrama mostrando a derivação das medidas usadas no cálculo do IPM	43
Figura 2	Classificação do ICM (C1-C3). <b>C1</b> : uniforme e íntegro, <b>C2</b> : defeitos semilunares e <b>C3</b> : claramente poroso	44
Figura 3	Diagrama da mandíbula ilustrando as medidas do IROAM	45
Figura 4	Índices tomográficos mensurados em cortes transversais. <b>A</b> IMTC: largura da cortical inferior mandibular; <b>B</b> ITC (I): relação entre a largura da cortical inferior e a distância entre a MIF e a borda inferior da mandíbula; <b>C</b> ITC (S): relação entre a largura cortical inferior e a distância da MSF até a margem inferior da mandíbula; <b>D</b> IROAM: relação entre a altura total do corpo mandibular e a altura da borda inferior da mandíbula até o centro do forame mental	54
Figura 5	Avaliação qualitativa da cortical inferior da mandíbula em cortes transversais de exames de TC. <b>A</b> : Classificação C1; <b>B</b> : Classificação C2; <b>C</b> : Classificação C3	55

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Valores de referência para diagnóstico de osteoporose e osteopenia	25
Quadro 2	Fatores de risco para osteoporose e doenças cardiovasculares ateroscleróticas	31
Quadro 3	Variáveis avaliadas no estudo	56
Tabela 1	Características sociodemográficas e de estilo de vida da amostra estudada	58
Tabela 2	Estatística descritiva de idade, IMC e número de dentes presentes	59
Tabela 3	Distribuição dos pacientes segundo as medicações em uso	59
Tabela 4	Distribuição dos pacientes quanto ao uso de anticoagulantes, agentes antiplaquetários e outros medicamentos capazes de alterar negativamente a DMO	60
Tabela 5	Indicações e tempo de uso para terapia anticoagulante nos pacientes incluídos no estudo	60
Tabela 6	Média e mediana dos índices tomográficos analisados no estudo	60
Tabela 7	Categorização do IMTC, ITC (S) e ITC (I) e IROAM com base em valores normais	61
Tabela 8	Distribuição dos pacientes analisados segundo as categorias do ICTC	61
Tabela 9	Valores médios do ITC (I), ITC (S), IMTC e IROAM, de acordo com as categorias do ICTC	62
Tabela 10	Distribuição segundo sexo, idade, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, comorbidades, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária das categorias do ICTC	62
Tabela 11	Influência da idade no IMTC	64
Tabela 12	Relação entre o IMTC e as variáveis sexo, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, comorbidades, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária	64
Tabela 13	Influência da idade no ITC (S) e ITC (I)	66

Tabela 14	Relação entre os índices ITC (I) e ITC (S) e as variáveis sexo, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária	66
Tabela 15	Relação do IROAM com as variáveis sexo, idade, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, comorbidades, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária	68
Tabela 16	Reprodutibilidade intraobservador para os índices IMTC, ITC (S), ITC (I) e IROAM	69

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cerebrovascular
DAP	Doença Arterial Periférica
DCVA	Doença Cardiovascular Aterosclerótica
OP	Osteoporose
FF	Fraturas Por Fragilidade
DMO	Densidade Mineral Óssea
PA	Pressão Arterial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
DXA	Absorciometria por dupla emissão de Raio-X
TC	Tomografia Computadorizada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-Ox	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
CMLs	Células Musculares Lisas
%	Porcentagem
mm	Milímetro (s)
OMS	Organização Mundial da Saúde
AP	Angina Pectoris
APE	Angina Pectoris Estável
API	Angina Pectoris Instável
ECG	Eletrocardiograma
SUS	Sistema Único de Saúde
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
rt-PA	Ativador do Plasminogênio Tecidual recombinante
DIC	Doença Isquêmica Cardíaca
ITB	Índice Tornozelo-Braquial

RM	Ressonância Magnética
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
ATP	Angioplastia Transluminal Percutânea
DP	Desvio Padrão
NORA	National Osteoporosis Risk Assessment
BRAZOS	The Brazilian Osteoporosis Study
OR	Razão de Chances
RR	Risco Relativo
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
IMC	Índice de Massa Corporal
PCR	Proteína C Reativa
IL	Interleucina
MGP	Proteína Gla da Matriz
BMP	Proteína Morfogenética Óssea
ALP	Fosfatase Alcalina
OPN	Osteopontina
CVC	Células Vasculares Calcificantes
OPG	Osteoprotegerina
TNF	Fator de Necrose Tumoral
RANK	Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa $\beta$
RANKL	Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa $\beta$
FGF-23	Fator de Crescimento de Fibroblastos 23
HNF	Heparina Não Fracionada
UI	Unidade Internacional
HBPMs	Heparinas de Baixo Peso Molecular
HIT	Trombocitopenia Induzida Por Heparina
mg	Miligrama
AVK	Antagonistas da Vitamina K
Glu	Ácido Glutâmico
Gla	Ácido Gamacarboxiglutâmico
PDVK	Proteínas Dependentes da Vitamina K
DOAC	Anticoagulantes Orais Diretos
FA	Fibrilação Atrial

TEV	Tromboembolismo Venoso
LCM	Largura da Cortical Mandibular
IPM	Índice Mandibular Panorâmico
ICM	Índice Cortical Mandibular
IROAM	Índice de Reabsorção Alveolar Mandibular
RPD	Radiografias Panorâmicas Digitais
2D	Imagem bidimensional
ITC	Índices Tomográficos
UH	Unidades Hounsfield
TCMS	Tomografia computadorizada multislice
kV	Quilovoltagem
mA	Miliamperagem
TCFC	Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico
ITC (S)	Índice Mandibular Tomográfico Superior
ITC (I)	Índice Mandibular Tomográfico Inferior
IMTC	Índice Mental Tomográfico
ICTC	Índice Cortical Tomográfico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
UFBA	Universidade Federal da Bahia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine – Imagem Digital e Comunicação em Medicina
®	Marca registrada
3D	Imagem Tridimensional
bpt	Formato de arquivo pertencente à categoria de dados gráficos, da empresa BioParts®.
CCI	Coefficiente de Correlação Intraclasse
AAS	Ácido Acetilsalicílico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
2.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA (DCVA).....	18
2.1.1 Doença arterial coronariana (DAC).....	19
2.1.2 Doença cerebrovascular (DCV).....	21
2.1.3 Doença arterial periférica (DAP).....	22
2.2 OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA E BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA....	24
2.3 OSTEOPOROSE, BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DCVA.....	27
2.3.1 Doença arterial coronariana e densidade mineral óssea.....	28
2.3.2 Doença arterial periférica e densidade mineral óssea.....	29
2.3.3 Doença cerebrovascular e densidade mineral óssea.....	30
2.4 MECANISMOS POTENCIAIS PARA A LIGAÇÃO ENTRE OSTEOPOROSE E DCVA.....	31
2.5 ANTICOAGULANTES E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	35
2.5.1 Heparina.....	35
2.5.2 Antagonistas da Vitamina K (AVK).....	37
2.5.3 Anticoagulantes orais diretos (DOAC).....	39
2.6 ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS.....	40
2.7 ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	46
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	50
3.1 OBJETIVO GERAL.....	50
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	51
4.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO.....	51
4.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	51
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	51
4.4 COLETA E INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	52
4.4.1 Aquisição das imagens de TCMS.....	52
4.4.2 Avaliação dos índices radiomorfométricos.....	53
4.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	55
<b>5. RESULTADOS</b> .....	58
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	70



6.1 VARIÁVEIS QUE PODEM INFLUENCIAR A QUALIDADE ÓSSEA.....	73
6.1.1 Sexo, idade, IMC e cor de pele.....	73
6.1.2 Desnutrição e etilismo.....	75
6.1.3 Condição dentária e número de dentes presentes.....	76
6.1.4 Medicamentos.....	77
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>79</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICE A APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>98</b>
<b>APÊNDICE B TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>104</b>
<b>APÊNDICE C TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>106</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem o principal grupo de causa de morte em todo o mundo, sendo responsáveis por mortes prematuras, perda de qualidade de vida, além de impactos adversos econômicos e sociais (OLIVEIRA et al., 2020). No Brasil, a doença cardiovascular tem sido a principal causa de mortalidade desde a década de 1960 e é responsável por uma porcentagem substancial de todas as hospitalizações (RIBEIRO et al., 2016).

A doença arterial coronariana (DAC), a doença cerebrovascular (DCV) e a doença arterial periférica (DAP) são as formas mais comuns de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). O processo patológico subjacente a esses eventos vasculares adversos é a aterosclerose, um distúrbio crônico de progressão lenta das artérias grandes e médias, que é resultado da hiperlipidemia e da oxidação lipídica (HANSSON; HERMANSSON, 2011; RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014).

Evidências crescentes indicam que existe um risco aumentado de baixa densidade mineral óssea (DMO), osteoporose (OP) e fraturas por fragilidade (FF) em pacientes com DCVA, independentemente da idade (COLLINS et al., 2009; DEN UYL et al., 2011; PACCOU et al., 2015; LAROCHE et al., 2017). Da mesma forma, a baixa DMO tem sido relacionada ao aumento do risco cardiovascular (FARHAT et al., 2007; VERONESE et al., 2017).

A associação entre baixa DMO e DCVA encontrada na maioria dos estudos epidemiológicos sugere que pacientes com DCVA devem ser rastreados regularmente quanto à presença de OP, bem como susceptibilidade a FF (DEN UYL et al., 2011; LAROCHE et al., 2017; ZHANG; FENG, 2017; SZEKANECZ et al., 2019).

Embora o diagnóstico de baixa DMO seja feito principalmente por meio da absorciometria por dupla emissão de raio-X (DXA), o seu alto custo e a baixa disponibilidade impedem a sua utilização para rastreamento (GERAETS et al., 2007; LEITE et al., 2010; KIM et al., 2016). Por isso, há uma necessidade de métodos alternativos que possam ser usados para detectar os primeiros sinais da OP, de modo a selecionar indivíduos para testes mais específicos e possível tratamento (GERAETS et al., 2007; LEITE et al., 2010).

Uma dessas ferramentas de rastreamento baseia-se na avaliação das alterações mandibulares em exames de imagem. A OP, sendo uma doença

esquelética sistêmica, também afeta a DMO e a estrutura óssea da mandíbula (TAGUCHI et al., 2006; GERAETS et al., 2007; LEITE et al., 2010). Estudos que avaliaram índices radiomorfométricos em radiografias panorâmicas (HORNER; DEVLIN; HARVEY, 2002; LEITE et al., 2010; TAGUCHI, 2010; MANSOUR et al., 2013; KIM et al., 2016) e tomografias computadorizadas (TC) (KOH; KIM, 2011; GOMES et al., 2014; MOSTAFA; ARNOUT; EL-FOTOUH, 2016) comprovaram alterações na mandíbula, principalmente na cortical mandibular inferior, em pacientes com baixa DMO verificada por meio de DXA. Com essa relação verificada, estes exames surgem como instrumentos auxiliares na identificação precoce da OP (LEITE et al., 2010; TAGUCHI, 2010; GOVINDRAJU; CHANDRA, 2014; BRASILEIRO et al., 2017).

Por se tratar de uma doença silenciosa, cujo diagnóstico geralmente é feito após a ocorrência da fratura, o cirurgião-dentista passa a ter um papel importante no rastreamento de indivíduos com baixa DMO, podendo contribuir para o diagnóstico precoce e tratamento adequado da OP (TAGUCHI et al., 2006; DEVLIN et al., 2007; TAGUCHI, 2010). Assim, o propósito do presente estudo foi avaliar a qualidade óssea de indivíduos com doenças cardiovasculares, por meio de índices radiomorfométricos obtidos de imagens tomográficas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA (DCVA)

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica dos vasos sanguíneos associada a alterações lipídicas e outras alterações metabólicas, sendo a principal causa de doenças cardiovasculares (BARQUERA et al., 2015). A DCVA é a principal causa de mortalidade em todo o mundo, sendo um processo sistêmico com uma fisiopatologia comum, mas com diferentes manifestações da doença dependendo do sítio vascular, incluindo as artérias coronárias, cerebrovasculares e periféricas (HANSSON; HERMANSSON, 2011).

Os fatores de risco ateroscleróticos e as intervenções para reduzir a DCVA são comuns, independentemente do órgão alvo (TSIVGOULIS et al., 2018). A idade, história familiar, níveis elevados de lipídios, tabagismo, obesidade, sedentarismo, hipertensão sistólica e diastólica e diabetes são os principais fatores de risco para DCVA (RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014). Dentro desses fatores de risco clássicos, vários estudos sugeriram que o tabagismo e a diabetes são os fatores mais fortes. Também houve observações de que a forma mais frequente de dislipidemia associada à DCVA é a combinação de níveis elevados de triglicédeos e baixo nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) (RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014).

O termo aterosclerose consiste em duas partes: aterosose (acúmulo de gordura acompanhado por vários macrófagos) e esclerose (camada de fibrose que compreende células musculares lisas, leucócitos e tecido conjuntivo) (KOBAYAMA; LEY, 2018). O processo patológico que leva à aterosclerose é complexo e consiste em três etapas: (1) formação de estrias gordurosas, (2) formação de ateroma e (3) formação de placas ateroscleróticas.

Quando a função endotelial é interrompida, a aterosclerose começa devido ao acúmulo de gotículas de lipoproteínas na íntima dos vasos (RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014). As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em alta concentração possuem a capacidade de permear o endotélio rompido e sofrer oxidação. Esse LDL oxidado (LDL-Ox) ou modificado então atrai leucócitos para a íntima dos vasos. Os macrófagos realizam a captação e o acúmulo de LDL-Ox por seus receptores necrófagos, que serão convertidos em células espumosas. Essas células de textura espumosa se replicam e formam lesões, que são chamadas de estrias gordurosas.

O acúmulo dessas células espumosas nas paredes arteriais leva à formação de estrias lipídicas. As células musculares lisas (CMLs) então iniciam a proliferação e produção de matriz extracelular, principalmente colágeno e proteoglicanos (MALAKAR et al., 2019).

A placa aterosclerótica começa a se desenvolver e acumula grande volume de matriz extracelular produzida pelas CMLs, levando à progressão da lesão para placa fibrosa. A lesão final formada é uma lesão avançada e complicada composta por uma capa fibrosa com um núcleo rico em lipídios sobreposto contendo material necrótico, que pode ser altamente trombogênico (RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014; MALAKAR et al., 2019).

Como resultado da formação da placa aterosclerótica, ocorre a obstrução do fluxo sanguíneo que leva a um descompasso entre a demanda e o suprimento de oxigênio. A diminuição resultante no suprimento de sangue pode afetar quase todos os órgãos, embora a DAC, DCV e a DAP sejam as consequências mais comuns (SANZ; FAYAD, 2008).

### 2.1.1 Doença arterial coronariana (DAC)

A DAC compreende um espectro de condições clínicas sintomáticas e assintomáticas tipicamente relacionadas à redução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco. Essa condição está diretamente relacionada ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo pelas placas ateroscleróticas, resultando em estreitamento das artérias coronárias (estenose), o qual, devido à redução do fluxo sanguíneo coronariano, diminui a chegada do oxigênio ao coração (HANSON et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2020).

Segundo as estimativas do Global Burden of Disease (2017), a prevalência total de DAC foi 1,75% em brasileiros >20 anos. Para adultos de 15-49 anos, a prevalência estimada de DAC foi 0,53%; para aqueles de 50-69 anos, 4,34%; e para aqueles >70 anos, 10,99%. Além disso, a prevalência geral padronizada por idade de DAC foi 1,63% (1.564 por 100 mil habitantes), sendo 2,35% (2.229 por 100 mil habitantes) para homens e 1,05% (1.008 por 100 mil habitantes) para mulheres. Isso significa que pelo menos ~3,3 milhões de pessoas viviam com DAC nas unidades federativas brasileiras em 2017 (JAMES et al., 2018).

Com relação à mortalidade, dados submetidos à Organização Mundial da Saúde (OMS) e ao Banco Mundial demonstraram que houve 111.849 óbitos por DAC no Brasil, cerca de 50 por 100 mil indivíduos, fazendo da DAC a principal causa de mortalidade de 2010 a 2015 (NOWBAR et al., 2019).

A causa mais comum de DAC é a doença aterosclerótica das artérias coronárias, uma condição crônica de apresentação variável, que progride desde uma longa fase assintomática até angina estável, angina instável e IAM (OLIVEIRA et al., 2020). A angina pectoris (AP) é um desconforto torácico (dor, aperto, peso, pressão), causado por um suprimento insuficiente de sangue ao músculo cardíaco, sendo uma manifestação clínica comum de DAC (FORD; BERRY, 2020). A AP é classificada como estável (APE) e instável (API) (HANSON et al., 2013).

A APE geralmente ocorre de maneira previsível, com esforço físico ou estresse emocional, e é aliviada em minutos de repouso. Pacientes com APE tipicamente apresentam angina induzida por esforço que muitas vezes é reproduzível, ou seja, ocorrendo de forma consistente em níveis semelhantes de esforço e aliviada por repouso e nitratos sublinguais (GABARA; JOKHI; CURZEN, 2018). No caso da API, a dor pode ocorrer mesmo quando a pessoa está em repouso ou dormindo. Ocorre uma piora do padrão de angina estável com aumento da frequência ou duração dos sintomas, bem como novos gatilhos e alívio incompleto com o controle dos sintomas. A API é clinicamente instável e, muitas vezes, constitui um prelúdio do IAM ou de arritmias ou, com menos frequência, de morte súbita (HANSON et al., 2013).

O IAM é a manifestação mais grave da DAC (ANDERSON; MORROW, 2017). No Brasil, de acordo com o DATASUS, houve 142.982 hospitalizações por IAM em 2018, com mortalidade hospitalar de 11% (OLIVEIRA et al., 2020). O IAM é um evento de necrose miocárdica causada por uma síndrome isquêmica instável. Na prática, o distúrbio é diagnosticado e avaliado com base na avaliação clínica, eletrocardiograma (ECG), testes bioquímicos, imagens invasivas e não invasivas e avaliação patológica (ANDERSON; MORROW, 2017).

Os pacientes com IAM geralmente apresentam dor no peito devido ao envolvimento de uma via de reflexo neural por meio dos nervos torácico e cervical. É uma dor profunda e visceral que geralmente é descrita como uma dor forte, semelhante a um aperto, esmagamento e, às vezes, à facadas ou em queimação. É tipicamente subesternal na localização e pode irradiar para os dermatomos

correspondentes que fornecem nervos aferentes para os mesmos segmentos da medula espinhal que o coração. Isso inclui epigástrico, ombros, braços, costas (região interescapular), mandíbula e pescoço (ANDERSON; MORROW, 2017).

A angioplastia coronária é um procedimento usado durante um IAM para abrir rapidamente uma artéria bloqueada e reduzir a quantidade de danos ao coração. A técnica envolve a inserção temporária e o enchimento de um pequeno balão onde a artéria está entupida para ampliar a artéria. A angioplastia reduz os sintomas de artérias bloqueadas, como dor no peito e falta de ar. Para diminuir a chance de contração da artéria novamente, um pequeno tubo de malha de arame (stent) é colocado permanentemente para manter a artéria aberta (MALAKAR et al., 2019).

Na ausência de contraindicações, certas terapias médicas devem ser administradas para o gerenciamento adequado de pacientes com DAC. Essas terapias incluem  $\beta$ -bloqueadores e nitratos. Além disso, os bloqueadores dos canais de cálcio também são usados para vasoespasmos coronários, com o objetivo de obter alívio apenas dos sintomas (MALAKAR et al., 2019). Dado o papel crítico da trombose coronária na precipitação do IAM, a terapia antitrombótica (agentes antiplaquetários e agentes anticoagulantes) assumiu um papel fundamental no tratamento dessa patologia (REED; ROSSI; CANNON, 2017).

### 2.1.2 Doença cerebrovascular (DCV)

A DCV representa um importante problema de saúde pública. É a terceira causa de morte mais comum em países desenvolvidos, sendo responsável por 7 a 10% de todas as mortes (MUSUKA et al., 2015). Além disso, a DCV é uma das principais causas de morte no Brasil, hospitalização no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro e incapacidade (ADAMI et al., 2016).

A DCV pode se manifestar de forma aguda com o ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC). O AVC é a manifestação mais comum de DCV, sendo uma doença devastadora que afeta 15 milhões de pacientes em todo o mundo a cada ano, resultando em morte em cerca de um terço dos pacientes e incapacidade grave em dois terços dos sobreviventes (ADAMI et al., 2016).

Bensenor et al. (2015) publicaram um importante estudo que avaliou o número absoluto e as taxas de prevalência de AVC e de incapacidade por essa

doença na população brasileira, por meio de um inquérito epidemiológico de base domiciliar, com uma amostra representativa nacional. Foram estimados 2.231.000 indivíduos com AVC e 568.000 com incapacidade grave por AVC. As prevalências pontuais de AVC foram 1,6% e 1,4% para homens e mulheres, respectivamente. A prevalência de incapacidade por AVC foi 29,5% para homens e 21,5% para mulheres. As taxas de prevalência de AVC aumentaram com a idade, o baixo nível educacional e nos residentes de áreas urbanas.

A apresentação de um AVC e AIT é idêntica na fase aguda do evento. Um AVC é caracterizado pelo desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbio focal (ou global) da função neurológica devido a uma causa vascular. Isso pode ser uma consequência de sangramento (AVC hemorrágico) ou isquemia (AVC isquêmico). O AIT é reservada para os casos em que a perda da função neurológica é resolvida em 24 horas (MUSUKA et al., 2015).

Dentre os subtipos de AVC, o AVC isquêmico (AVCI) é o mais prevalente, correspondendo a cerca de 85% dos casos (MOZAFFARIAN et al., 2016). O AVCI ocorre se uma artéria cerebral fica obstruída, o que leva à morte do tecido cerebral e déficits neurológicos. A oclusão arterial no AVCI é mais comumente embólica: cardioembólica, de causas como fibrilação atrial (FA) ou doença cardíaca valvular, ou arteroembólica, de doença aterosclerótica na carótida cervical extracraniana ou na artéria vertebral (PRABHAKARAN; RUFF; BERNSTEIN, 2015).

Para iniciar o tratamento apropriado, é importante fazer um diagnóstico rápido e preciso do tipo de AVC. Exames de imagem ajudam a distinguir entre um AVC isquêmico e hemorrágico. A técnica de imagem usual na fase aguda do AVC é a TC de crânio sem contraste, porque é rápida, amplamente disponível, permite o escaneamento de pacientes instáveis e é precisa para a identificação de hemorragia (MAIR; WARDLAW, 2014).

### 2.1.3 Doença arterial periférica (DAP)

A DAP é classicamente definida como uma condição que afeta artérias não cardíacas e não cranianas, principalmente devido à aterosclerose, levando à obstrução parcial de artérias periféricas, reduzindo a perfusão para os tecidos irrigados por essas artérias (DUA; LEE, 2016; CONTE; VALE, 2018; CAMPIA et al., 2019).



A prevalência geral de DAP está na faixa entre 3% e 10%, que aumenta para 15%-20% em pessoas com mais de 70 anos de idade (DUA; LEE, 2016). Dados sobre a prevalência de DAP na população geral brasileira são escassos. Um grande estudo multicêntrico avaliou a prevalência da DAP em 72 centros urbanos e encontrou uma alta taxa (10,5%) em 1.159 indivíduos. Segundo os autores, a prevalência de DAP foi elevada, considerando-se a baixa média de idade da população avaliada ( $44 \pm 14,7$  anos).

A DAP afeta as extremidades inferiores mais comumente do que os vasos da extremidade superior e pode levar a uma fadiga recorrente, sensação de câibras ou dor que é conhecida como claudicatio intermittens (claudicação intermitente) (SHU; SANTULLI, 2018). A maioria dos casos é assintomática, mas mesmo a doença clinicamente silenciosa implica aumento da morbidade e mortalidade vascular (MASCARENHAS et al., 2014).

O diagnóstico da DAP pode ser feito clinicamente, por meio do índice tornozelo-braquial (ITB) ou com exames de imagem como ultrassonografia, TC ou ressonância magnética (RM) (CONTE; VALE, 2018). O ITB é uma razão entre a PA sistólica na artéria braquial (normalmente o braço direito) e a PA sistólica no dorso do pé ou, mais comumente, na artéria tibial posterior (SHU; SANTULLI, 2018). A DAP é definida como um ITB  $< 0,9$ . Valores entre 0,7 e 0,9 indicam doença leve; 0,5 e 0,7 moderado e  $< 0,5$  grave (MASCARENHAS et al., 2014).

O tratamento da DAP concentra-se em dois objetivos principais: melhorar a qualidade de vida, minimizando os sintomas, bem como reduzir a morbidade e mortalidade vascular (CAMPIA et al., 2019). As terapias farmacológicas destinadas à modificação dos fatores de risco e à redução do risco de eventos cardiovasculares são garantidas em quase todos os pacientes com DAP. Estas incluem: controle lipídico com uma estatina, redução da PA com terapia utilizando inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina e controle da glicose sanguínea com Hb A1c alvo  $< 7,0$  e o mais próximo possível de 6,0 (CONTE; VALE, 2018; SHU; SANTULLI, 2018). Além disso, a terapia antiplaquetária com aspirina ou clopidogrel demonstrou resultar em uma redução de 23% nos eventos vasculares (MASCARENHAS et al., 2014; SHU; SANTULLI, 2018).

Existem várias terapias intervencionistas destinadas a aumentar a perfusão ou remover bloqueios discretos em pacientes com DAP. Essas estratégias incluem

trombólise farmacológica, angioplastia transluminal percutânea (ATP) com ou sem inserção de stent, trombectomia mecânica e procedimentos cirúrgicos de bypass. Em geral, essas intervenções são reservadas para pacientes com cargas sintomáticas significativas, de modo que interrompam sua atividade normal (DUA; LEE, 2016; CONTE; VALE, 2018).

## 2.2 OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA E BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

A OP é uma doença esquelética sistêmica comum, embora assintomática, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade e susceptibilidade óssea à fratura (KANIS, 2002; TAGUCHI, 2009). É considerada uma preocupação de saúde pública em todo o mundo devido à alta taxa de mortalidade, morbidade e impacto econômico relacionado às fraturas osteoporóticas (TAGUCHI, 2010; BRASILEIRO et al., 2017).

Conceitualmente, a osteopenia é análoga à tolerância à glicose diminuída ou pré-hipertensão que indica risco aumentado de fratura em comparação com os indivíduos saudáveis, mas não é grave o suficiente para ser considerada um estado de doença na ausência de uma FF (KHOSLA, 2007). Portanto, o termo osteopenia descreve uma condição de massa óssea que é menor do que o normal, mas não grave o suficiente para ser considerada osteoporótica (MULLIGAN; SOBEL, 2005). Os termos baixa DMO ou “densidade óssea diminuída” podem ser usados ao invés de osteopenia, mas o termo “osteopenia” é aceito na literatura e descreve a redução da massa óssea (KARAGUZEL; HOLICK, 2010).

A diferença diagnóstica entre osteopenia e OP é baseada na medida da DMO (KARAGUZEL; HOLICK, 2010). A DMO é caracterizada pela quantidade de tecido ósseo em certo volume ósseo, cuja diminuição é um importante fator de risco para fragilidade óssea e a predisposição a fraturas osteoporóticas (KANIS, 2002; TAGUCHI et al., 2006). Em vez de um limite específico, o risco de fratura aumenta exponencialmente à medida que a DMO diminui (COSMAN et al., 2014).

A DXA é considerada o exame padrão de referência para avaliação da DMO (LEITE et al., 2010). Esse exame pode detectar baixa DMO antes que ocorra uma fratura, confirmar um diagnóstico de OP, prever a possibilidade de fraturas,

determinar a taxa de perda óssea e monitorar os efeitos do tratamento (MULLIGAN; SOBEL, 2005).

Os resultados da DXA são relatados como T-score e Z-score. O T-score é relatado como uma pontuação de desvio padrão (DP) que relaciona a DMO de um paciente aos valores normais de DMO de jovens adultos do mesmo sexo. Por outro lado, o Z-score é uma pontuação de DP que identifica a DMO do paciente em relação aos valores de DMO de adultos da mesma idade e sexo (MULLIGAN; SOBEL, 2005). O Z-score é usado principalmente para avaliar a DMO em crianças ou adultos jovens, já o T-score é usado para mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos de idade (ALEXANDER, 2018).

Segundo a classificação da OMS (1994), os resultados da DMO medida por DXA são padronizados como valores T-score, e esses valores são baseados no DP da DMO medida nos pacientes e comparada com a média de DMO de um adulto jovem. Os critérios diagnósticos encontram-se no quadro 1.

**Quadro 1:** Valores de referência para diagnóstico de osteoporose e osteopenia

CATEGORIA DE DIAGNÓSTICO	CRITÉRIO
Normal	T-score $\geq -1,0$
Baixa massa óssea (osteopenia)	T-score entre -1,0 e -2,5
Osteoporose	T-score $\leq -2,5$
Osteoporose grave (Osteoporose estabelecida)	T-score $\leq -2,5$ na presença de uma ou mais fraturas por fragilidade

Fonte: adaptado de ALEXANDER, 2018.

São indicadores da necessidade da realização do exame DXA: mulheres com  $\geq 65$  anos e homens com  $\geq 70$  anos, mesmo sem fatores de risco para OP. Quando o risco clínico de fratura está presente, como uso de medicamentos (por exemplo, glicocorticoides) ou doenças associadas à perda óssea (por exemplo, artrite reumatoide), bem como uma história de fratura anterior, a DXA deve ser realizada em uma idade mais jovem. O exame também deve ser usado para os pacientes que estão sendo considerados ou tratados com terapia farmacológica e para monitoramento da eficácia do tratamento (COSMAN et al., 2014).

Embora o risco de fratura seja maior entre os pacientes com OP do que entre aqueles com osteopenia, o número muito maior de pessoas com osteopenia significa

que esse grupo representa uma porção substancial da população em risco de fratura (EDWARDS; MIGLIORATI, 2008; COSMAN et al., 2014). Por exemplo, no estudo NORA (National Osteoporosis Risk Assessment), um grande estudo observacional de base populacional em mulheres pós-menopáusicas na América do Norte, descobriu-se que 82% das mulheres que sofreram fraturas osteoporóticas do punho ou antebraço, quadril, costela ou coluna vertebral dentro de 1 ano após o teste de DMO periférico tiveram valores de T-score maiores que -2,5 (SIRIS et al., 2004). Em outro estudo de uma coorte prospectiva de base populacional de homens e mulheres com 55 anos ou mais, 44% de todas as fraturas não vertebrais ocorreram em mulheres cujo T-score do colo do fêmur foi maior que -2,5; a proporção foi menor entre os homens (21%) (SCHUIT et al., 2004).

Pinheiro et al. (2009) realizaram um estudo epidemiológico, denominado BRAZOS (The Brazilian Osteoporosis Study), com 2.420 indivíduos provenientes das cinco regiões brasileiras, cujo objetivo foi identificar a prevalência e os principais fatores de risco clínicos associados à fratura osteoporótica. Cerca de 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens relataram FF. Nas mulheres, os principais fatores associados a fraturas foram idade avançada, história familiar de fratura de quadril, menopausa precoce, estilo de vida sedentário, qualidade de vida ruim, maior ingestão de fósforo, diabetes mellitus, uso de drogas benzodiazepínicas e quedas recorrentes. Nos homens, os principais fatores de risco foram tabagismo, baixa qualidade de vida e diabetes melito.

É importante ressaltar que as FF constituem um importante problema de saúde pública em todo o mundo (PINHEIROS et al., 2009). As FF são uma das causas mais comuns de incapacidade e uma das principais contribuintes para os custos da assistência médica em todas as regiões do mundo (TENG; CURTIS; SAAG, 2008). As consequências clínicas da fratura incluem morbidade de curto e longo prazo caracterizada por dor, limitação de função, diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde e aumento da mortalidade (COSMAN et al., 2014). O risco de mortalidade de pacientes com OP é aumentado em aproximadamente 1,5 vezes para cada diminuição do desvio padrão na DMO (TENG; CURTIS; SAAG, 2008).

Dados os efeitos potencialmente devastadores das fraturas osteoporóticas, a identificação de indivíduos com baixa DMO e alto risco para fraturas por OP é o pilar de qualquer programa preventivo. Os profissionais de saúde devem, portanto,

contribuir para criar oportunidades para detecção precoce e tratamento adequado (ALEXANDER, 2018).

### 2.3 OSTEOPOROSE, BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DCVA

Embora a DCVA e a OP sejam geralmente conhecidas como entidades diferentes e sua coexistência tenha sido atribuída a processos independentes relacionados à idade, o acúmulo de evidências indica que existem mecanismos fisiopatológicos semelhantes subjacentes a ambas as doenças (ANAGNOSTIS et al., 2009).

Há evidências que sugerem que pacientes com DCVA apresentam risco aumentado de perda óssea e FF. Den Uyl et al. (2011) realizaram uma revisão sistemática, cujo objetivo foi resumir toda a literatura clínica sobre a associação entre DCVA e OP. A DCVA foi definida como DAC, DCV, DAP e aterosclerose subclínica (calcificação vascular). Os resultados indicaram que os indivíduos com DCVA tinham maior risco de baixa DMO e FF em comparação com indivíduos sem DCVA. Isso foi observado em mulheres e homens. Os dados também sugeriram que os indivíduos com baixa DMO tinham maiores taxas de mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares incidentes do que aqueles com DMO normal. Na análise, os fatores de risco mais importantes foram idade, deficiência de estrogênio e inflamação.

Zhang e Feng (2017) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a associação entre DMO, risco de OP/osteopenia e DCVA. Quatro estudos foram incluídos na meta-análise. Os efeitos combinados indicaram que a DMO da coluna e a DMO do quadril no grupo de pacientes com DCVA foram significativamente menores do que aqueles no grupo controle, respectivamente. Além disso, os pacientes com DCVA eram propensos a desenvolver OP (OR = 4,39, IC 95%: 2,82-6,83) e osteopenia (OR = 1,72, IC 95%: 1,14-2,60).

De acordo com Laroche et al. (2017), o risco de DCVA é maior em pacientes com história de fratura osteoporótica ou baixa DMO do que em pacientes não osteoporóticos. Em contrapartida, pacientes com DCVA apresentam maior risco de baixa DMO. Corroborando com esses achados, Szekanecz et al. (2019) afirmaram que existe um risco aumentado de perda óssea, OP e FF em pacientes com DCVA.

Ainda de acordo com esses autores, os pacientes com DCVA devem ser rastreados regularmente para OP.

### 2.3.1 Doença arterial coronariana e densidade mineral óssea

Magnus e Broussard (2005) exploraram a relação entre os fatores de risco para DCVA e a DMO em associação com a presença de IAM prévio em uma população multiétnica de homens e mulheres nos Estados Unidos. A pesquisa foi conduzida usando dados de 5.050 mulheres e homens com idades entre 50-79 anos que participaram do Terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Valores médios de DMO específicos de raça/etnia e gênero foram coletados. Os resultados revelaram que os indivíduos que relataram um IAM prévio tiveram chances significativamente maiores (OR 1,28, IC 95%, 1,01-1,63,  $p=0,04$ ) de ter baixa DMO, ao ajustar para fatores de risco para DCVA e OP.

Yesil et al. (2012) avaliaram a possível relação entre DAC e baixa DMO em um grande número de pacientes geriátricos. Um total de 2.235 pacientes com 65 anos ou mais foram incluídos no estudo. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação geriátrica completa e avaliados para DAC e fatores de risco cardiovascular. A DMO foi medida por DXA na coluna lombar e no colo do fêmur. Os resultados da DMO foram classificados em três grupos: normal (T-score:  $\geq -1,0$ ), osteopenia (T-score entre  $-1,0$  e  $-2,5$ ) e OP (pontuação T:  $\leq -2,5$ ). A análise de regressão multivariada revelou a prevalência de DAC diminuiu gradativamente de pacientes com OP para pacientes com DMO normal ( $p= 0,016$ ).

Paccou et al. (2015) investigaram parâmetros geométricos, volumétricos e microestruturais no rádio distal e na tíbia distal em indivíduos com cardiopatia isquêmica. Os autores estudaram associações entre as medidas obtidas a partir de exames de TC quantitativa periférica de alta resolução do rádio distal e da tíbia distal em 350 participantes (184 homens e 166 mulheres) com idades entre 71,5 e 80,5 anos, com ou sem doença isquêmica do coração. Os resultados demonstraram que os participantes com doença isquêmica tinham DMO volumétrica cortical substancialmente mais baixa e porosidade cortical mais alta no rádio distal, em comparação com o grupo controle.

A associação entre baixa DMO e DAC em pacientes do sexo masculino também foi investigada por Erbilen et al. (2007). Dados de 47 homens que foram

rastreados para baixa DMO e OP com DXA e que foram submetidos a angiografia coronária entre fevereiro de 2005 e maio de 2006 foram analisados retrospectivamente. Segundo os autores, a baixa DMO foi significativamente associada à DAC documentada angiograficamente em homens. A OP também foi associada à DAC em uma análise retrospectiva de uma população predominantemente de mulheres encaminhadas para angiografia e avaliação da DMO (MARCOVITZ et al., 2005).

### 2.3.2 Doença arterial periférica e densidade mineral óssea

Collins et al. (2009) descobriram que homens com DAP têm maiores taxas de perda óssea do quadril e um risco aumentado de fraturas não vertebrais. Essa associação permaneceu após o ajuste para vários fatores de confusão em potencial, por exemplo: idade, raça, tabagismo, uso de álcool, hipertensão, diabetes, uso de diurético de alça, peso e taxa de filtração glomerular. Segundo os autores, esses achados sugerem que a DAP deve ser adicionada à lista de condições médicas secundárias que estão associadas a uma maior probabilidade de maiores taxas de perda óssea e fratura entre os idosos.

Em uma grande coorte prospectiva de 3.998 homens e mulheres chineses com idades entre 65 e 92 anos em Hong Kong, a associação entre a DAP e DMO foi explorada. As informações demográficas e de estilo de vida foram obtidas a partir de entrevistas pessoais usando um questionário padronizado. Os autores concluíram que a DAP nas extremidades inferiores pode estar associada à diminuição da DMO (WONG et al., 2005).

Von Mühlen et al. (2009) examinaram a associação entre a DAP e medidas de saúde óssea avaliadas por DXA em uma grande amostra populacional de homens idosos e mulheres (1.332 adultos). A DAP estava presente em 15,4% das mulheres e 13,3% dos homens. A prevalência de OP foi significativamente maior em mulheres com DAP em comparação com mulheres sem DAP ( $p < 0,05$ ). Durante um acompanhamento médio de 4 anos, as mulheres com DAP tiveram uma taxa significativamente maior de perda óssea do que as mulheres sem DAP. Nos homens, a DAP não foi associada à OP, entretanto, os homens com DAP apresentaram menor DMO no colo do fêmur do que os homens sem DAP ( $p = 0,03$ ).

Mangiafico et al. (2006) relataram uma prevalência de 18,2% de DAP em mulheres com OP versus 3,8% em mulheres com DMO normal. A DMO mais baixa foi associada à DAP independente do IMC, tabagismo, níveis de lipídios, PA ou outros fatores de risco para aterosclerose. Corroborando com esses achados, Fahrleitner-Pammer et al. (2005) examinaram 95 homens e mulheres com DAP confirmada angiograficamente e 44 controles e descobriram que a DAP estava associada a menor DMO e aumento da reabsorção óssea independente do IMC e outros fatores de confusão conhecidos.

### 2.3.3 Doença cerebrovascular e densidade mineral óssea

A perda de DMO e fraturas osteoporóticas, principalmente do quadril, são complicações comuns após o AVC (CARDA et al., 2009). A OP após AVC difere da OP relacionada à idade ou perda óssea secundária a doenças endócrinas, distúrbios nutricionais e fatores relacionados a medicamentos, uma vez que é mais evidente no lado parético e envolve mais comumente as extremidades superiores (BORSCHMANN et al., 2015).

Jørgensen et al. (2001) examinaram a relação entre DMO e AVC agudo em homens e mulheres não institucionalizados com idade  $\geq 60$  anos. Sessenta e três pacientes com AVC (33 mulheres e 30 homens) e 188 indivíduos controle da população em geral foram incluídos. As medições dos pacientes com AVC foram realizadas seis dias após o início do AVC. Curiosamente, eles observaram que pacientes do sexo feminino com AVC tinham DMO mais baixa do que os controles da população.

Kim et al. (2008) avaliaram a DMO antes do AVC e fratura vertebral em pacientes com primeiro AVC. Quarenta e oito pacientes com eventos de primeiro AVC foram incluídos no estudo. Para refletir a DMO pré-AVC, pacientes que foram submetidos a testes de DXA dentro de 30 dias do início do AVC foram selecionados. A DMO foi verificada na coluna lombar e em ambos os fêmures (quadril total e colo do fêmur). Os resultados mostraram uma alta prevalência de baixa DMO antes do AVC e fratura vertebral em pacientes após primeiro AVC.

Em um estudo transversal, a DMO foi medida e a TC do cérebro realizada em 646 indivíduos com idade entre 50 e 75 anos. Tanto em homens quanto em mulheres, a presença de infarto cerebral silencioso se correlacionou



significativamente com osteopenia (OR,1,8; p=0,01) e OP (OR, 2,2; p<0,001) (MINN; SUK; DO, 2014).

O mecanismo exato responsável pela redução da DMO observada após o AVC ainda não foi totalmente elucidado (BORSCHMANN et al., 2015). Sabe-se que a imobilização após hemiplegia aguda aumenta a reabsorção óssea (CARDA et al., 2009). Posteriormente, no curso do AVC, fatores como o grau de recuperação funcional, duração da hemiplegia, vitamina D reduzida e anticoagulação com varfarina ou heparina podem contribuir para a perda óssea contínua (KIM et al., 2008; BORSCHMANN et al., 2015).

#### 2.4 MECANISMOS POTENCIAIS PARA A LIGAÇÃO ENTRE OSTEOPOROSE E DCVA

Evidências recentes apontam para uma ligação entre OP e DCVA que não pode ser explicada apenas pela idade (FARHAT; CAULEY, 2008; SPRINI et al., 2014; LAROCHE et al., 2017). Uma hipótese sugere que a coexistência de OP e DCVA se deve a seus fatores etiológicos compartilhados (Quadro 2), que podem simultaneamente promover ou inibir a aterosclerose e desmineralização óssea, e podem parcialmente explicar a associação entre as duas doenças (EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; ARONOW, 2011).

Tanto em homens quanto em mulheres, um estilo de vida sedentário, tabagismo e diabetes são fatores de risco para OP e DCVA (LAROCHE et al., 2017). A obesidade, por outro lado, é um fator de risco cardiovascular, mas protege contra fraturas. No entanto, estudos sobre o risco de fratura em indivíduos com sobrepeso apresentaram resultados conflitantes (EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; LAROCHE et al., 2017).

**Quadro 2:** Fatores de risco para osteoporose e doenças cardiovasculares ateroscleróticas

<b>FATORES DE RISCO COMPARTILHADOS</b>
Idade avançada
Menopausa prematura
Tabagismo

Diabetes
Estilo de vida sedentário
Deficiência de vitamina D
Terapia glicocorticóide
Artrite reumatóide
Ingestão de álcool
Hipertensão
Doença renal crônica
Inflamação
Dislipidemia
Homocistinúria
<b>FATORES DE RISCO COM EFEITOS OPOSTOS</b>
Gênero (menos fratura em homens)
Obesidade (menos fratura em obesos)

Fonte: LAROCHE et al., 2017.

Em muitos estudos epidemiológicos, a associação entre OP e DCVA permaneceu mesmo após o ajuste de alguns desses fatores de risco (FARHAT; CAULEY, 2008; EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; GAUDIO et al., 2018). Mecanismos fisiopatológicos comuns envolvendo citocinas inflamatórias, hormônios sexuais endógenos, lipídios oxidados, deficiência de vitamina K e vitamina D foram implicados na progressão das duas condições (FARHAT; CAULEY, 2008).

Níveis séricos mais elevados de proteína C reativa (PCR) e das citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL) -6 e TNF $\alpha$  estão associados a maior gravidade da aterosclerose (LAROCHE et al., 2017). Por outro lado, a IL-6 estimula os osteoclastos, aumentando assim as taxas de remodelação e perda óssea. O TNF- $\alpha$  também demonstrou estimular a reabsorção óssea e inibir a formação óssea (FARHAT; CAULEY, 2008). No que diz respeito à PCR, a associação entre os níveis

séricos de PCR e DMO em mulheres pré e pós-menopáusicas foi mais forte em indivíduos com DMO mais baixa, após ajuste para idade, IMC e estado da menopausa (KOH et al., 2005). Assim, um processo inflamatório sistêmico pode ser um mecanismo comum para o desenvolvimento de baixa DMO e aterosclerose (ANAGNOSTIS et al., 2009).

A deficiência de estrogênio é considerada um fator de risco importante para a OP e alguns estudos sugerem que a deficiência de estrogênio é um fator de risco cardiovascular (FARHAT; CAULEY, 2008; SPRINI et al., 2014). O estrogênio regula a renovação óssea e o sistema cardiovascular direta e indiretamente por meio dos efeitos no sistema imunológico, sistema antioxidante e outros fatores de risco (DEN UYL et al., 2011). Após a menopausa, os níveis de estrogênio diminuem rapidamente, resultando em formação e diferenciação de osteoclastos regulados positivamente, induzindo alta renovação óssea e perda óssea acelerada. Além disso, após a retirada do estrogênio, a produção e a secreção das citocinas pró-inflamatórias aumentam (FARHAT; CAULEY, 2008).

Um perfil lipídico anormal, ou seja, altos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos e baixos níveis HDL, é conhecido por desempenhar um papel chave no desenvolvimento de aterosclerose e, conseqüentemente DCVA (DEN UYL et al., 2011). Os produtos da oxidação de lipídios, como o LDL minimamente oxidado, promovem a calcificação arterial e seu acúmulo no espaço subendotelial das artérias ósseas esqueléticas inibe a formação óssea (ANAGNOSTIS et al., 2009). Em contrapartida, esses produtos também inibem a diferenciação de osteoblastos no osso, diminuindo a indução da atividade da fosfatase alcalina e reduzindo a mineralização em células ósseas pré-osteoblásticas (FARHAT; CAULEY, 2008).

A deficiência de vitamina D tem sido implicada na perda óssea e aumento do risco de fratura (DEN UYL et al., 2011). Níveis reduzidos de vitamina D também foram associados ao aumento de doenças cardiovasculares (WANG et al., 2008). Além disso, estudos observacionais mostraram uma associação inversa da deficiência de vitamina D com hipertensão e eventos cardiovasculares (PILZ et al., 2008).

A deficiência de vitamina K também foi sugerida como um denominador comum para calcificação aterosclerótica e baixa DMO (ANAGNOSTIS et al., 2009). Especula-se que o efeito da vitamina K na desmineralização óssea e calcificação vascular é mediado por uma classe de proteínas dependentes da vitamina K, que

incluem a proteína gla da matriz (MGP) e a osteocalcina. O papel fisiológico exato dessas proteínas ainda não está claro. No entanto, é hipotetizado que a subcarboxilação da MGP, um inibidor da mineralização, é um fator de risco para calcificação vascular, e que a subcarboxilação da osteocalcina, um marcador da atividade osteoblástica, interrompe o processo de remodelação óssea normal e resulta em perda óssea (FARHAT; CAULEY, 2008; EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010).

A evidência mais convincente de uma ligação entre essas duas doenças está relacionada à fisiopatologia subjacente, com foco na genética e na calcificação vascular (EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; YESIL et al., 2012). A calcificação aterosclerótica e a mineralização óssea compartilham uma série de características comuns intrigantes. Os estudos mostraram que a calcificação do tecido arterial não é meramente um processo passivo de precipitação ou adsorção de fosfato de cálcio na aterosclerose em estágio final, mas em vez disso, é um processo altamente organizado que é regulado por mecanismos semelhantes aos envolvidos na mineralização óssea (SENNERBY et al., 2007; EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; YESIL et al., 2012).

Outra linha de evidência para a associação entre DCVA e OP vem da genética. Existem algumas mutações importantes que levam ao desenvolvimento precoce de aterosclerose e OP, indicando a evidência de base genética comum (EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010). Essas proteínas são bastante diversas e incluem a osteoprotegerina (OPG) e a MGP (DEN UYL et al., 2011).

Outras hipóteses sugerem uma relação causal entre as duas condições (FARHAT; CAULEY, 2008; LAROCHE et al., 2017). A aterosclerose resulta em suprimento de fluxo sanguíneo reduzido e pode influenciar a circulação sanguínea intraóssea. Isso, por sua vez, prejudica o metabolismo ósseo e resulta em OP (SPRINI et al., 2014; LAROCHE et al., 2017). Há evidências de que, no caso de DAP assimétrica, a DMO e o conteúdo mineral do osso do quadril no membro afetado são menores do que no membro contralateral (CARDA et al., 2009).

Devido a essas interconexões estritas, os medicamentos usados para o tratamento da OP (vitamina D, estradiol e bifosfonatos) podem interferir nos processos da parede dos vasos. Por outro lado, vários dos medicamentos usados para tratar doenças cardiovasculares podem afetar o metabolismo ósseo (SPRINI et al., 2014; GAUDIO et al., 2018). Existem alguns medicamentos desenvolvidos para a

OP, como o lasofoxifeno, que reduzem a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais e o risco de AVC e DAC (EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; YESIL et al., 2012). Por outro lado, estatinas, betabloqueadores, diuréticos tiazídicos e nitratos, agentes usados na vasculoproteção, também podem ter efeitos benéficos no osso. Evidências mais fracas sugerem que os diuréticos tiazídicos e  $\beta$ -bloqueadores também podem exercer efeitos favoráveis sobre os ossos (REJNMARK, 2008; EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; SZEKANECZ et al., 2019). Ao contrário destes, alguns medicamentos, como diuréticos de alça, amiodarona e varfarina, podem agravar a perda óssea (EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; SZEKANECZ et al., 2019).

No entanto, é importante enfatizar que as evidências atuais que associam essas duas doenças estão longe de ser conclusivas. Portanto, pesquisas adicionais são necessárias para caracterizar melhor a relação entre a DCVA e a OP (EASTELL; NEWMAN; CROSSMAN, 2010; YESIL et al., 2012).

## 2.5 ANTICOAGULANTES E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Anticoagulantes são comumente usados no tratamento de eventos tromboembólicos e prevenção de acidentes vasculares. Embora o efeito colateral mais comum associado a essa classe de medicamento seja o sangramento, outros problemas, como o possível impacto na massa óssea foram relatados (REZAIYAZDI et al., 2009; REY-SANCHEZ et al., 2011).

### 2.5.1 Heparina

A heparina não fracionada (HNF) é um anticoagulante eficaz usado principalmente para profilaxia e tratamento de distúrbios tromboembólicos e como anticoagulante para circulação extracorpórea e procedimentos de diálise (SIGNORELLI et al., 2019). A HNF exerce sua ação antitrombótica pela ligação com a antitrombina III, inibindo assim os fatores de coagulação ativados II e X. O principal efeito colateral da HNF é o sangramento, entretanto, outros efeitos colaterais menos comuns, incluindo a trombocitopenia e OP foram relatados (RAJGOPAL et al., 2008).

O uso prolongado de HNF está associado à perda óssea e a um risco aumentado de fratura (LEFKOU et al., 2010). Embora os mecanismos moleculares sejam apenas parcialmente elucidado, essas complicações são decorrentes das interações da HNF com proteínas ósseas, resultando na diminuição da formação óssea por osteoblastos e aumento da reabsorção por osteoclastos (RAJGOPAL et al., 2008).

Historicamente, os estudos que examinam os efeitos da HNF nos ossos têm sido limitados pelo baixo número de pacientes e pelo uso de mulheres grávidas como a principal população de pacientes (SIGNORELLI et al., 2019). Barbour et al. (1995) avaliaram a ocorrência subclínica de OP induzida por HNF em uma coorte prospectiva de 14 mulheres grávidas, por meio de DXA. Cinco dos 14 casos (36%) tiveram uma diminuição  $\geq 10\%$  das medidas basais do fêmur proximal versus nenhum dos 14 controles correspondentes, esta diferença continuou a ser estatisticamente significativa seis meses após o parto.

Pettilä et al. (2002) conduziram um estudo com 23 mulheres grávidas usando um regime de tratamento de 50.000 UI de HNF por um período de 5–8 meses. A DMO dos segmentos vertebrais lombossacrais foi analisada por DXA nos dias 1, 6, 16, 52 e até 3 anos após o parto. Os pacientes submetidos à terapia com HNF a longo prazo (5,5–8 meses) demonstraram uma redução estatisticamente significativa na DMO. Dois pacientes no grupo tratado com HNF desenvolveram fraturas vertebrais, enquanto nenhuma fratura estava presente no grupo de controle. Mais importante ainda, no grupo tratado com heparina, uma redução significativa na DMO ainda era detectável 3 anos após o parto.

Muitos dos problemas associados à HNF foram superados pelo uso de heparinas de baixo peso molecular (HBPMs). As HBPMs, originadas da despolimerização da HNF, apresentam alta afinidade pela antitrombina III, levando à inibição dos fatores de coagulação II e X ativados. As HBPMs têm uma resposta à dose muito mais previsível do que a HNF, um fator que provavelmente está relacionado à sua ligação reduzida às proteínas plasmáticas e ao endotélio (RAJGOPAL et al., 2008). Além disso, essa classe de medicamento também está associada a um risco menor de trombocitopenia induzida por heparina (HIT). Ao contrário da HNF, as HBPMs não precisam de testes de monitoramento de coagulação (GALAMBOSI et al., 2016).

Os efeitos das HBPMs na DMO são menos pesquisados e mais controversos. Descobriu-se que o uso de HBPM causa diminuições menos importantes na DMO (RAJGOPAL et al., 2008; GALAMBOSI et al., 2016). Embora as razões para esta diferença não tenham sido totalmente elucidadas, estudos sugeriram que as HBPMs parecem causar menos perda óssea porque diminuem apenas a formação óssea (RAJGOPAL et al., 2008).

### 2.5.2 Antagonistas da Vitamina K (AVK)

Os AVK (varfarina, acenocumarol, femprocumona e fluindiona) são anticoagulantes orais amplamente utilizados para a prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas arteriais e venosas. De acordo com as diferentes indicações clínicas, esses medicamentos podem ser prescritos por alguns meses, mas, em muitos casos, o tratamento deve ser continuado por muitos anos ou ao longo da vida (TUFANO et al., 2015).

A varfarina e outros antagonistas da vitamina K inibem duas enzimas principais do ciclo da vitamina K, a vitamina K epóxido redutase e, em menor grau, a vitamina K quinona redutase, levando a um déficit dose-dependente de vitamina K, que por sua vez inibe a carboxilação dependente da vitamina K do ácido glutâmico (Glu) em resíduos de ácido gamacarboxiglutâmico (Gla) em uma variedade de proteínas dependentes da vitamina K (PDVK) (TUFANO et al., 2015; MARIETTA et al., 2020). Por meio desse mesmo processo, a vitamina K também confere funcionalidade às proteínas Gla do osso esquelético, incluindo a osteocalcina, que desempenha um papel importante na mineralização óssea (VERONESE et al., 2015).

Dessa forma, além de causar falha na carboxilação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, a falta de vitamina K ou o antagonismo pela varfarina e outros antagonistas da vitamina K resultam em osteocalcina anormal não carboxilada ou subcarboxilada. Essa forma de osteocalcina não é incorporada à matriz óssea, mas totalmente liberada na circulação (REZAIYAZDI et al., 2009). O comprometimento da função da osteocalcina devido à carboxilação incompleta pode resultar em um risco aumentado de desenvolver baixa DMO e OP (TUFANO et al., 2015).

Um outro mecanismo de deterioração óssea está relacionado a restrições alimentares freqüentemente adotadas em pessoas que tomam AVK. O baixo nível

de vitamina K está associado a baixa massa óssea, OP e risco de fratura (TUFANO et al., 2015). Além disso, um aumento da DMO e uma diminuição do risco de fratura foram encontrados em ensaios clínicos com suplementos de vitamina K (REJNMARK; VESTERGAARD; MOSEKILDE, 2007). No entanto, se o uso dos AVK aumenta os riscos de OP e consequentes fraturas tem sido debatido por décadas e, até o momento, as evidências permanecem conflitantes e controversas.

Rezaieyazdi et al. (2009) realizaram um estudo de caso-controle, cujo objetivo foi avaliar o efeito de anticoagulantes orais de longo prazo no osso esponjoso da coluna lombar e região do quadril. Para isso, os resultados das varreduras de DMO realizadas em pacientes com doença cardíaca valvular reumática em uso de varfarina a longo prazo foram comparados a controles selecionados aleatoriamente da população em geral. Os autores concluíram que o tratamento com varfarina resultou em uma redução significativa na DMO da coluna lombar. Além disso, a duração do uso de varfarina foi o único fator de risco de importância significativa. Os autores sugeriram a triagem de pacientes em uso de varfarina a longo prazo para redução da DMO e, possivelmente, o uso profilático de suplementos de cálcio / vitamina D.

Rey-Sanchez et al. (2011) avaliaram os efeitos do tratamento crônico com anticoagulante oral (acenocumarol) na massa óssea usando ultrassonografia quantitativa. Um total de 120 pacientes (47 mulheres e 73 homens) anticoagulados e 57 indivíduos saudáveis (27 mulheres e 30 homens) participaram deste estudo. Os resultados mostraram que os pacientes sob terapia anticoagulante apresentaram maior perda de massa óssea trabecular e cortical, bem como os níveis patológicos de osteocalcina subcarboxilada. Assim, os autores concluíram que o tratamento com essas drogas causa um declínio na massa óssea possivelmente devido à diminuição da gama-carboxilação da osteocalcina.

Uma associação substancialmente negativa entre a exposição a AVK e mudanças na DMO também foi encontrada na revisão sistemática de estudos que relataram os efeitos de qualquer anticoagulante oral na DMO em adultos publicada por Caraballo et al. (1999). A DMO demonstrou estar significativamente diminuída entre os indivíduos expostos. Segundo os autores, esse dado pode sugerir que o uso de AVK a longo prazo induz um aumento modesto no risco de fratura osteoporótica.



Em contrapartida, Woo et al. (2008) realizaram um estudo de coorte para determinar se a avaliação única do uso de varfarina estava associada à DMO, taxas de perda óssea e risco de fratura entre homens mais velhos. Cinco mil quinhentos e trinta e três residentes na comunidade, homens, com idade de sessenta e cinco e mais velhos com dados de uso de varfarina participaram do estudo, durante um acompanhamento médio de 5,1 anos. Os resultados do estudo não demonstraram associação entre o uso atual de varfarina e massa óssea, perda óssea ou risco de fratura. Embora o uso da varfarina tenha sido baseado em uma única avaliação, os autores sugeririam que o uso atual de varfarina em homens mais velhos não parece ter efeitos clinicamente importantes sobre o esqueleto.

Veronese et al. (2015) realizaram uma pesquisa sistemática da literatura e uma metanálise de estudos transversais e longitudinais investigando fraturas e DMO, comparando pacientes tratados com AVK e controles saudáveis. Os autores concluíram que o uso de AVK não parece aumentar significativamente o risco de fratura ao combinar os fatores de confusão, nem reduzir a DMO além dos efeitos da doença médica.

### 2.5.3 Anticoagulantes orais diretos (DOAC)

Nos últimos anos, quatro anticoagulantes orais diretos (DOAC): dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, foram aprovados para uso na prevenção de AVC na FA e no tratamento de tromboembolismo venoso (TEV). A dabigatrana, um inibidor direto da trombina, e rivaroxabana, apixabana e edoxabana, os inibidores do fator Xa, produzem um efeito anticoagulante mais previsível e menos lábil e demonstraram ser pelo menos tão seguros e eficazes quanto a varfarina na prevenção de AVC na FA (SIGNORELLI et al., 2019; HUANG et al., 2020).

Os DOAC permitiram superar (ou reduzir) algumas limitações dos AVK, ou seja, a necessidade de sobreposição com a anticoagulação com heparina, a necessidade de monitoramento laboratorial, interações significativas com alimentos e outros medicamentos e variabilidade genética relevante dos efeitos. Benefícios adicionais provavelmente incluirão um risco reduzido de OP, mas existem evidências sobre alguns efeitos de DOAC no metabolismo ósseo, com mecanismos ainda não claros (TUFANO et al., 2015).

Embora vários estudos tenham discutido e comparado a eficácia e segurança dos DOAC com os da varfarina, as evidências que comparam os riscos de baixa DMO e OP entre os DOAC e a varfarina são limitadas (HUANG et al., 2020). As evidências disponíveis sugerem que os DOAC estão associados a um menor impacto no metabolismo ósseo e, potencialmente, a um menor risco de fraturas em comparação ao AVK, embora o último ponto precise ser confirmado por estudos adequadamente planejados (MARIETTA et al., 2020).

Namba et al. (2017) avaliaram os efeitos da mudança de varfarina para rivaroxabana no metabolismo mineral ósseo, calcificação vascular e disfunção endotelial vascular. A amostra do estudo consistiu em 21 pacientes com FA persistente ou crônica, que foram tratados com varfarina por pelo menos 12 meses. A administração de varfarina foi alterada para rivaroxabana em todos os pacientes. A troca de varfarina para rivaroxabana foi associada a um aumento nos marcadores de formação óssea e uma diminuição dos marcadores de reabsorção óssea.

Treceño-Lobato et al. (2018) incluíram um total de 334 pacientes em um estudo com o objetivo de avaliar a taxa de incidência de reações adversas a medicamentos para anticoagulantes clássicos em comparação com novos. O resultado mais significativo foi o risco de OP associado ao consumo de AVK, com 11 casos registrados na coorte desses pacientes versus nenhum na coorte de pacientes tratados com DOAC. Os autores concluíram que o menor risco de sangramento global e um potencial efeito protetor contra a OP em pacientes tratados com DOAC os postulam como mais seguros do que os AVK.

## 2.6 ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS

Embora a DXA seja o método padrão para avaliação de DMO e previsão do risco de fratura, este exame não é recomendada como um teste de triagem de rotina para a população em geral. A maioria das diretrizes limita o uso de DXA para mulheres pós-menopáusicas com 65 anos ou mais e homens com 70 anos ou mais, com exceção de adultos mais jovens com fatores de risco conhecidos (KANIS; JOHNELL, 2005; LEITE et al., 2010; KIM et al., 2016). No Brasil, o alto custo da DXA impede não apenas o seu uso como instrumento de rastreamento, mas também como diagnóstico para grande parcela da população atendida pelo SUS (BEZERRA, 2017).

Alguns métodos alternativos para o rastreio poderiam proporcionar uma utilização adequada e mais eficaz em termos de custos do exame de DXA, em indivíduos com baixa DMO e alto risco de fraturas osteoporóticas (DERVIS, 2005; GERAETS et al., 2007; LEITE et al., 2010). A OP é uma doença esquelética sistêmica que resulta na alteração da microarquitetura óssea, incluindo os ossos da face (GERAETS et al., 2007). Uma vez que a OP provoca alterações no formato das vértebras e no colo femoral, é de se esperar que existam alterações morfológicas também na mandíbula (DUTRA et al., 2005; GERAETS et al., 2007).

Correlações significativas foram demonstradas entre análises das corticais mandibulares em radiografias panorâmicas e a DMO da coluna lombar e quadril (HORNER; DEVLIN; HARVEY, 2002; WHITE et al., 2005; TAGUCHI et al., 2006; MORITA et al., 2009). Além disso, pacientes com histórico de fraturas osteoporóticas demonstraram aumento da reabsorção e adelgaçamento do córtex inferior da mandíbula em comparação com seus respectivos controles saudáveis (BOLLEN et al., 2000).

Numerosos estudos indicam que as radiografias panorâmicas são uma das ferramentas que podem ser empregadas para identificar indivíduos com baixa DMO (HORNER; DEVLIN; HARVEY, 2002; DEVLIN et al., 2007; OKABE et al., 2008; TAGUCHI, 2009, 2010; LEITE et al., 2010). Essas radiografias são relativamente baratas e já são feitas regularmente para auxiliar no diagnóstico de doenças bucais. Elas também podem fornecer informações sobre a DMO e, portanto, exibir um enorme potencial para serem usados como uma ferramenta de triagem para OP (TAGUCHI et al., 2003a; GERAETS et al., 2007; DAMILAKIS; VLASIADIS, 2011; MANSOUR et al., 2013).

Diversas medidas radiográficas panorâmicas, também conhecidas como índices radiomorfométricos, foram desenvolvidas para avaliar e quantificar a qualidade da massa óssea mandibular e observar sinais de reabsorção em radiografias panorâmicas para identificação de pacientes com baixa DMO e OP (LEITE et al., 2010; HASTAR; YILMAZ; ORHAN, 2011). Vale ressaltar que essas medidas radiográficas não têm como objetivo ser um método diagnóstico, mas sim uma via de identificação de indivíduos suspeitos, seguindo-se posteriormente ao seu encaminhamento para testes mais específicos e possível tratamento (DERVIS, 2005; MAHL; LICKS; FONTANELLA, 2008).

Os índices radiomorfométricos são predominantemente fundamentados em medidas de osso cortical, por ser este mais facilmente visualizado em comparação com o osso trabecular. Além disso, a área abaixo do forame mental é a mais estudada, devido à usual falta de fixação muscular na região e ao fato de que a distância entre o forame mental e a margem inferior do osso cortical mandibular permanece relativamente estável ao longo da vida, apesar do aumento da idade ou reabsorção do processo alveolar acima do forame (BOLLEN et al., 2000).

Um dos índices mais valioso e bem estudado é a largura da cortical mandibular (LCM). Esse índice consiste em uma avaliação quantitativa da cortical mandibular realizada na região de forame mental. Para a realização da medida na radiografia panorâmica, o forame mental é identificado e uma linha perpendicular ao forame e tangente à borda inferior da mandíbula é traçada. A medida da cortical é, então, realizada neste ponto (TAGUCHI et al., 1995; LEDGERTON et al., 1999; DUTRA et al., 2007; TAGUCHI, 2010).

A LCM está fortemente correlacionada com a DMO mandibular e a massa óssea esquelética (WHITE et al., 2005). Devlin e Horner (2002) relataram que a LCM foi significativamente correlacionada com a DMO de vértebras lombares em 74 mulheres britânicas pós-menopáusicas com idades entre 43-79 anos (idade média, 62 anos). Okabe et al. (2008) também relataram a correlação significativa entre a LCM e a DMO do calcânhar medida por ultrassom em 659 indivíduos japoneses (262 homens e 397 mulheres).

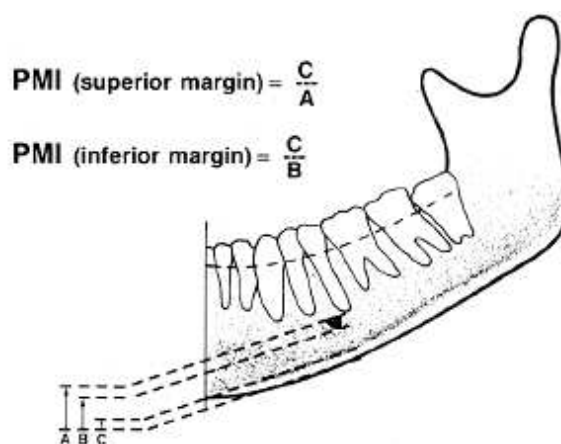
Taguchi et al. (2007) ressaltaram que mulheres pós-menopáusicas com uma LCM mais fina tiveram um risco aumentado de baixa DMO vertebral ou OP após o ajuste para possíveis variáveis de confusão. Os autores concluíram que um córtex delgado, determinado visualmente por dentistas com base em sua experiência clínica, pode ser usado como um indicador para identificar indivíduos com baixa DMO ou OP.

Uma largura fina da cortical mandibular mostrou estar correlacionada com a menor DMO, entretanto, existe uma controvérsia sobre o que constitui um limiar cortical fino, pois isso afeta a sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico. Devlin e Horner (2002) descobriram que um limiar diagnóstico de 4,34 mm rendeu a maior precisão diagnóstica (sensibilidade de 67%, especificidade de 74%) na distinção entre indivíduos com DMO normal e baixa (T-score menor ou igual a -1). Por outro lado, Devlin et al. (2007) insistiram que apenas aqueles com corticais

mandibulares mais finas ( $\leq 3$  mm) deveriam ser encaminhados para uma investigação adicional de OP.

Benson et al. (1991) definiram um novo índice radiomorfométrico, o Índice Panorâmico Mandibular (IPM), que é calculado pela razão entre a LCM (C) em relação a distância da base da mandíbula até a margem superior (A) e inferior (B) do forma mental (Figura 1).

**Figura 1:** Diagrama mostrando a derivação das medidas usadas no cálculo do IPM



Fonte: BENSON et al., 1991.

Drozdowska et al. (2002) afirmaram que o IPM pode ser usado como um indicador de alterações minerais ósseas quando os valores se desviam acentuadamente do IPM médio da população. Corroborando com esses achados, Mahl et al. (2008) avaliaram o IPM em radiografias panorâmicas de mulheres com idade acima de 40 anos e que estavam na pós-menopausa, e observaram que esse índice foi capaz de diferenciar pacientes com baixa DMO e OP.

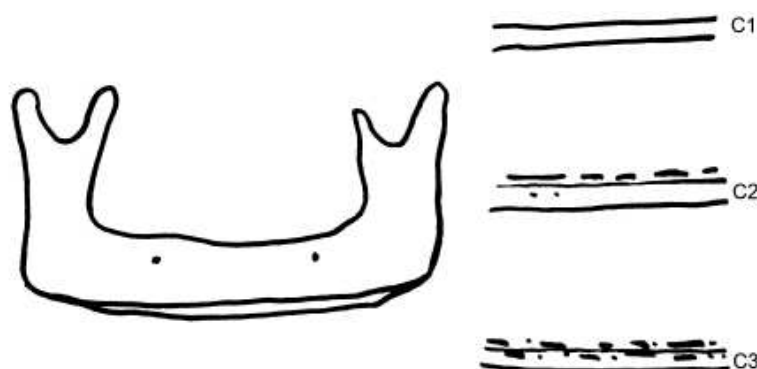
Khojastehpour et al. (2009) avaliaram os valores de IPM em 140 pacientes do sexo feminino que foram categorizados como normais, osteopênicos ou osteoporóticos de acordo com a classificação da OMS em relação à DMO espinhal e femoral determinada por DXA. Os resultados demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em relação aos valores médios do IPM.

Klemetti et al. (1994) realizaram um estudo com 355 radiografias panorâmicas de mulheres pós-menopausa, e estabeleceram um novo índice, denominado Índice Cortical Mandibular (ICM). O ICM se refere à análise qualitativa da cortical mandibular, com base na integridade dessa cortical inferior da mandíbula na região

de forame mental. Neste índice, a cortical pode ser classificada em três tipos (Figura 2):

- C1: quando a margem endosteal da cortical está totalmente íntegra.
- C2: quando a margem endosteal apresenta irregularidades e/ou defeitos semilunares.
- C3: quando a cortical se apresenta com resíduos e é claramente porosa.

**Figura 2:** Classificação do ICM (C1-C3). **C1:** uniforme e íntegro, **C2:** defeitos semilunares e **C3:** claramente poro



Fonte: imagem extraída de KIM et al., 2014.

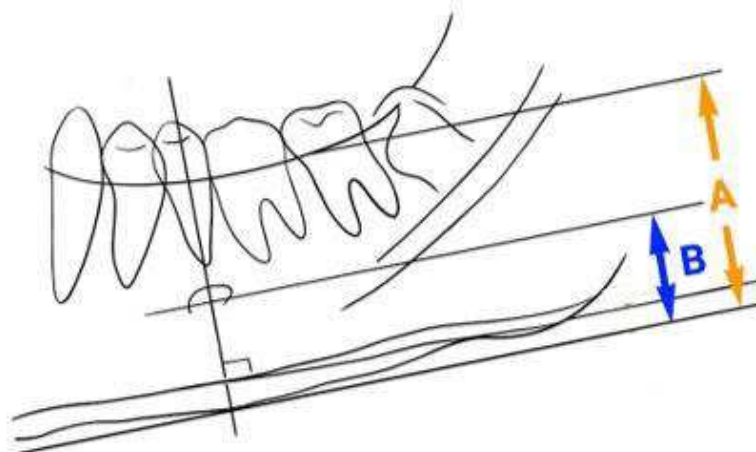
O ICM possui uma elevada eficácia como um preditor da OP (ÇAKUR et al., 2008; TAGUCHI, 2009), além de ser destacado como o índice mais conveniente e com uma melhor associação com a DMO do quadril e da coluna vertebral quando comparado com os índices quantitativos (LEITE et al., 2010).

Em estudo japonês, a sensibilidade e especificidade para identificar OP da coluna por ICM foram 86,8% e 63,6%, respectivamente, em 159 mulheres japonesas pós-menopáusicas saudáveis. Neste estudo, mulheres com córtex erodido (leve a moderado e grave) foram consideradas como tendo uma probabilidade aumentada de OP espinhal (TAGUCHI et al., 2004).

Alguns investigadores relataram que uma maior perda óssea alveolar da mandíbula pode estar associada a menor DMO esquelética ou OP em mulheres na pós-menopausa (DROZDZOWSKA; PLUSKIEWICZ; TARNAWSKA, 2002; ISHII et al., 2007). Dessa forma, o Índice de Reabsorção Alveolar Mandibular (IROAM) também tem sido utilizado para a avaliação da DMO (DROZDZOWSKA; PLUSKIEWICZ; TARNAWSKA, 2002; DAMILAKIS; VLASIADIS, 2011; PASSOS et al., 2012). Esse índice consiste na relação entre a altura total do corpo mandibular

(A) e a altura da borda inferior da mandíbula até o centro do forame mental (B) (PASSOS et al., 2012). As medidas do IROAM podem ser observadas na figura 3.

**Figura 3:** Diagrama da mandíbula ilustrando as medidas do IROAM



Fonte: imagem adaptada de TAGUCHI et al., 1995.

A associação entre os índices LCM, IROAM e IPM e a baixa DMO em mulheres na pós-menopausa foi investigada por Passos et al. (2012). Uma amostra de 122 radiografias panorâmicas e testes de DXA de mulheres com 50 anos ou mais foram examinadas. A DMO foi medida nas regiões da coluna lombar e do fêmur proximal por meio de DXA. A LCM e o IROAM apresentaram maior especificidade (coluna lombar: 89,8% versus 73,5%, fêmur proximal: 83,6% versus 71,2%, respectivamente) e o IPM demonstrou maior sensibilidade (coluna lombar: 43,8%; fêmur proximal: 40,8%).

Mansour et al. (2013) avaliaram a significância dos índices radiomorfométricos panorâmicos IPM, LCM e ICM como ferramentas úteis para identificar a OP. Cem mulheres saudáveis com idade entre 30 e 74 anos foram incluídas. Imagens panorâmicas digitais e DMO da coluna lombar foram registradas. Os resultados demonstraram que os índices radiomorfométricos estavam positivamente correlacionados com a DMO da coluna lombar. Segundo os autores, esses índices podem servir como ferramentas simples e úteis para avaliar a OP latente.

Apesar de diversos autores defenderem a radiografia panorâmica como instrumento auxiliar no diagnóstico da OP, a eficácia do exame para detectar OP é de baixa a moderada, segundo uma revisão sistemática recente. Neste estudo, os autores afirmam que radiografia panorâmica, por ser uma projeção bidimensional,

apresenta limitações para realização de mensurações lineares devido à distorção geométrica intrínseca ao exame (CALCIOLARI et al., 2015).

## 2.7 ÍNDICES RADIOMORFOMÉTRICOS E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Até os últimos anos, considerava-se que as técnicas tradicionais de imagem radiográfica 2D eram suficientes para avaliar as regiões anatômicas. No entanto, essas radiografias possuem algumas desvantagens, como ampliação e sobreposição de estruturas (GOYUSHOV; DURSUN; TÖZÜM, 2020).

Os exames de TC são cada vez mais solicitados pelos dentistas, principalmente para avaliação das estruturas ósseas. O exame tomográfico computadorizado permite a visualização tridimensional do volume e arquitetura óssea. Essa visualização detalhada das estruturas, incluindo a cortical mandibular e o forame mental, facilita a investigação de correlações entre os índices radiomorfométricos quantitativos e qualitativos e a baixa DMO (GOMES et al., 2014; MOSTAFA; ARNOUT; EL-FOTOUH, 2016; BRASILEIRO et al., 2017).

Parsa et al. (2015) analisaram a correlação entre a fração de volume ósseo e a densidade óssea radiográfica em unidades Hounsfield (HU), a partir de mandíbulas humanas, com imagens derivadas de micro-TC e tomografia computadorizada multislice (TCMS), respectivamente. Vinte hemi-mandíbulas humanas foram escaneadas e o valor de cinza e a fração de volume ósseo foram obtidos em cada região de interesse. Os resultados mostram uma excelente correlação entre a unidade Hounsfield da TCMS e a fração de volume ósseo da micro-TC.

Koh e Kim (2011) foram os primeiros a avaliar a TCFC como um preditor de baixa DMO. Os autores propuseram a utilização de um novo termo, o "ITC" (índice de tomografia computadorizada), para mensurar as medidas nos exames tomográficos. O estudo envolveu 42 mulheres na pós-menopausa, sendo 21 mulheres com OP e 21 mulheres sem OP. Cada paciente teve sua DMO avaliada por DXA da coluna e do fêmur, seguindo a classificação de T-score proposta pela OMS (1994). A região de forame mental esquerdo foi escaneada utilizando-se o aparelho PSR-9000NTM Dental CT System (Asahi Roentgen Ind Co Ltd, Kyoto, Japan) com 80 kV, 10mA, 30 segundos de tempo de rotação, e as imagens foram posteriormente reconstruídas no software OnDemand3D. Neste estudo, os autores avaliaram os seguintes índices:



- IMTC – Índice Mental Tomográfico: consistia na espessura da cortical mandibular (LCM).
- ITC (S) – Índice Mandibular Tomográfico Superior: razão entre a LCM e a distância da margem superior do forame mental até a borda inferior da mandíbula.
- ITC (I) – Índice Mandibular Tomográfico Inferior: razão entre a LCM e a distância da margem inferior do forame mental até a borda inferior da mandíbula.
- ICTC – Índice Cortical Tomográfico: representava o padrão morfológico do córtex inferior mandibular (ICM).

Os resultados mostraram diferença significativa entre os grupos de mulheres com e sem OP para os ITC (S) e ITC (I) ( $p < 0,05$ ). Para o índice qualitativo ICTC houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ), ou seja, nesse estudo, os autores afirmaram que os dois índices quantitativos (equivalentes ao IPM) na TCFC e o índice qualitativo, semelhante ao proposto para radiografias panorâmicas, podem ser ferramentas promissoras na identificação de mulheres na pós-menopausa com OP. Entretanto, não houve correlação entre os dois grupos para o IMTC ( $p > 0,05$ ).

Gomes et al. (2014) analisaram as imagens tomográficas de 44 pacientes mulheres na pós-menopausa com mais de 45 anos sem alterações sistêmicas. A integridade da cortical inferior da mandíbula foi classificada baseada na descrição proposta por Klemetti et al. (1994). Os resultados não demonstraram diferença estatística entre a avaliação nos cortes transversais e na imagem panorâmica. Além disso, os resultados demonstraram uma melhor reprodutibilidade da avaliação em imagens transversais e uma maior concordância entre os profissionais que avaliaram a imagem, validando o uso da avaliação visual da cortical para os cortes de TC.

Diniz-Freitas et al. (2016) avaliaram 46 mulheres com mais de 55 anos que utilizavam bifosfonatos como medicação para OP causada pela menopausa. Todas as pacientes, grupo controle e pacientes em tratamento, foram escaneadas pelo aparelho iCAT scanner (Imaging Sciences International, Hatfield, PA, USA) com os parâmetros de 120 kVp e 5.0mA com tempo de exposição de 8.9 segundos. Em cortes transversais, foram examinados a LCM e a altura da borda inferior da mandíbula ao forame mental do lado direito e esquerdo. Os autores encontraram diferença significativa entre a LCM dos dois grupos, com maior LCM encontrada em pacientes em tratamento, validando o uso desse índice em cortes transaxiais de TC.

Güngör et al. (2016) avaliaram 90 pacientes por meio de TCFC correlacionando quatro análises com a DMO: três índices radiomorfométricos quantitativos (as mesmas medidas lineares do estudo de Koh e Kim 2011), valores de TC, análise histomorfométrica e dimensão fractal. Segundo o exame de DXA realizado, desses 90 pacientes, 31 eram do grupo controle, 33 tinham osteopenia e 26 tinham OP. Em relação aos índices radiomorfométricos, todas as medidas foram significativamente menores nos pacientes com OP do que nos pacientes com DMO normal e pacientes com osteopenia ( $p \leq 0,05$ ). Além disso, os resultados mostraram correlação positiva entre a DMO da coluna e a integridade da cortical mandibular inferior ( $p \leq 0,01$ ), ITC(I) ( $p \leq 0,01$ ) e ITC(S) ( $p \leq 0,01$ ). Uma correlação positiva também foi detectada entre a DMO do colo do fêmur e o IMTC ( $p \leq 0,01$ ).

Brasileiro et al. (2017) usaram imagens transversais de TCFC para avaliar os índices IMTC, ITC (I) e ITC (S) e demonstraram que os valores médios desses três índices foram menores no grupo com OP do que no grupo com osteopenia e pacientes normais. Os autores sugeririam que os índices quantitativos de TCFC podem ser úteis na identificação de indivíduos com baixa DMO e uma ferramenta importante de rastreamento para OP.

Mostafa et al. (2016) realizaram um estudo com 50 mulheres na pós-menopausa com idade entre 55 e 70 anos. Baseado na DMO mensurada pelo exame de DXA, 25 foram classificadas com OP e 25 classificadas normais ou grupo controle. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o ICTC de mulheres com e sem OP. A maior correlação negativa foi entre o ICTC e a DMO da coluna. Quanto maior o T-score, maior foi a probabilidade de o exame ser classificado como tipo 1 ou C1. Além disso, a LCM avaliada pelo índice IMTC foi significativamente menor no grupo osteoporótico composto por 25 mulheres ( $3,75\text{mm} \pm 0,68\text{mm}$ ) do que no grupo com DMO normal também composto por 25 mulheres ( $4,43\text{mm} \pm 0,59\text{mm}$ ). Os autores sugeriram a utilização dos índices radiomorfométricos avaliados por TC como ferramenta auxiliar para prever pacientes com risco de fratura por OP e como indicador da necessidade de avaliação da DMO.

Guerra et al. (2017) revisaram sistematicamente a literatura sobre a capacidade das imagens de TC em identificar indivíduos com baixa DMO. Todos os estudos que analisaram os índices radiomorfométricos descobriram que as medidas lineares do córtex inferior da mandíbula foram menores nos indivíduos com OP. As

medidas radiográficas de densidade vertebral e mandibular derivadas da TC também foram capazes de diferenciar indivíduos com OP de indivíduos com DMO normal. Ademais, os estudos indicaram que os índices tomográficos e a densidade radiográfica derivada da TC são ferramentas promissoras para identificar indivíduos com baixa DMO.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar a qualidade óssea de indivíduos com doenças cardiovasculares, por meio de índices radiomorfométricos obtidos de imagens tomográficas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Em imagens transversais de TC de mandíbula de indivíduos com doenças cardiovasculares, determinar na região do forame mental:

- Índice Mental Tomográfico - IMTC;
- Índice Mandibular Tomográfico Inferior - ITC (I);
- Índice Mandibular Tomográfico Superior - ITC (S);
- Índice Cortical Tomográfico - ICTC;
- Índice de Reabsorção Alveolar Mandibular - IROAM;
- Relacionar os achados com as variáveis sociodemográficas, comorbidades, hábitos de vida, número de dentes presentes, condição dentária e medicamentos em uso.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO

Este foi um estudo transversal, do tipo observacional, sob o paradigma quali-quantitativo.

### 4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo faz parte do projeto intitulado “Condição de saúde bucal em pessoas com doenças cardiovasculares: estudo transversal”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com Parecer nº 4.456.476 (ANEXO A).

### 4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra foi constituída por exames de TC de mandíbula de 130 indivíduos com doenças cardiovasculares em tratamento no HUPES, que foram encaminhados para atendimento odontológico no Serviço de Odontologia do mesmo hospital, no período de 2016 a 2021.

Os participantes do estudo atendidos prospectivamente foram convidados a participar do estudo e, aqueles que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) elaborado para este fim (ANEXO B). No caso de exames de TC de mandíbula já realizados que se enquadraram nos critérios de inclusão, os pacientes foram convidados a participar do estudo nas avaliações periódicas no Serviço de Odontologia e, em caso de anuência, assinaram o TCLE. Para aqueles pacientes que não retornaram para reavaliação e não foram localizados para reagendamento no Serviço, foi solicitada dispensa de TCLE (ANEXO C). Vale ressaltar que os exames de TC foram realizados por indicação clínica, como parte da rotina assistencial, não havendo exposição desnecessária do paciente aos raios X.

Foram critérios de inclusão: diagnóstico de doença cardiovascular, idade acima de 17 anos quando da realização da TC de mandíbula e os exames de TC

terem sido obtidos com cortes finos (de no máximo 1mm de espessura), com janela óssea e ter incluído toda a extensão da mandíbula. Por outro lado, os critérios de exclusão foram: presença de artefatos metálicos que dificultassem a correta avaliação das imagens de TC, lesões ósseas, fratura, deformidades ou cirurgia prévia na mandíbula e erros de posicionamento. Assim, um total de 138 indivíduos com DCVA que tinham exames de TCMS foram incluídos; destes, oito foram excluídos pelos motivos listados nos critérios de exclusão.

Para a realização do estudo, as seguintes informações foram coletadas de prontuários eletrônicos dos participantes: sexo, idade, cor de pele, índice de massa corporal (IMC), número de dentes presentes (superiores e inferiores), medicamentos em uso, comorbidades e histórico documentado de uso de álcool e/ou tabaco. As informações de IMC, uso de medicamentos e comorbidades foram inseridas no prontuário eletrônico pelas equipes de nutricionistas e de médicos, respectivamente.

A condição dentária foi determinada segundo a presença de molares inferiores, de acordo com Dutra et al. (2005) e Hastar et al. (2011). Aqueles indivíduos com molares inferiores foram classificados como dentados, enquanto aqueles sem molares inferiores, mas com outros dentes presentes, foram classificados como parcialmente dentados. Assim, três grupos foram criados: 1) dentado, 2) parcialmente dentado (sem todos os molares inferiores) e 3) edêntulo.

#### 4.4 PROCEDIMENTOS PARA COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

##### 4.4.1 Aquisição das imagens de TCMS

Todas as imagens foram adquiridas usando um equipamento de TCMS de 64 canais (Aquilion®, Toshiba Medical System, Japão), com os seguintes parâmetros: espessura de corte de 0,5 mm e incremento de 0,3 mm, tempo de rotação de 0,75 segundos, tempo total de varredura de 5,4 segundos, voltagem do tubo de 150 kV, corrente do tubo de 150 mA e diâmetro do campo de visão de 220,3 mm.

Os exames selecionados foram arquivados em mídia eletrônica no formato *DICOM* (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Em seguida, os arquivos *DICOM* foram abertos no Programa *DentalConverter*® (BioParts, Brasília, Brasil) e convertidos no formato *bpt*. Depois, os exames convertidos foram abertos no Programa *DentalSlice*® (BioParts, Brasília, Brasil) para edição da curva panorâmica

de número zero, de forma padronizada. Para este propósito, foi selecionado um corte axial da mandíbula acima de sua cortical inferior que permitiu a visualização de toda a extensão de sua curvatura. Neste corte, a referida curva foi posicionada na região central da mandíbula, equidistante das corticais vestibular e lingual. Para a aferição dos índices radiomorfométricos, a curva panorâmica foi exibida com espessura de 22 mm.

#### 4.4.2 Avaliação dos índices radiomorfométricos

A seleção das imagens iniciou-se com a localização do centro do forame mental na reconstrução panorâmica. Para isto foi possível utilizar as ferramentas de brilho e contraste e as linhas de referência axial e transversal do programa. As medidas foram realizadas na imagem transversal correspondente a esta região, exibida com espessura de 0,1mm. As distâncias foram calculadas em linhas perpendiculares à base da mandíbula utilizando a régua eletrônica do programa.

Nos exames de TC, foram analisados cinco diferentes índices tomográficos mandibulares:

- Índice Mental Tomográfico ou IMTC: corresponde à LCM na radiografia panorâmica e refere-se à altura da cortical mandibular na região do forame mental, conforme descrito por estudos anteriores (TAGUCHI e et al., 1995 LEDGERTON et al. 1999). O IMTC foi obtido com base na metodologia utilizada em estudos recentes com TC (KOH; KIM, 2011; DINIZ-FREITAS et al., 2016; GÜNGÖR; YILDIRIM; ÇEVİK, 2016; MOSTAFA; ARNOUT; EL-FOTOUH, 2016; BRASILEIRO et al., 2017). Esta medida correspondeu ao comprimento vertical da cortical inferior da mandíbula, aferida numa linha perpendicular à tangente da borda inferior da mandíbula, na imagem transversal. Valores  $\geq 3,62$  foram considerados normais (GÜNGÖR; YILDIRIM; ÇEVİK, 2016).

- Índice Mandibular Tomográfico Inferior ou ITC (I): corresponde à relação entre o IMTC e a distância entre a margem inferior do forame mental até a borda inferior da mandíbula (MIF).  $ITC (I) = IMTC/MIF$ .

- Índice Mandibular Tomográfico Superior ou ITC (S): refere-se à relação entre o IMTC e a distância da margem superior do forame mental até a borda inferior da mandíbula (MSF).  $ITC (S) = IMTC/MSF$ .

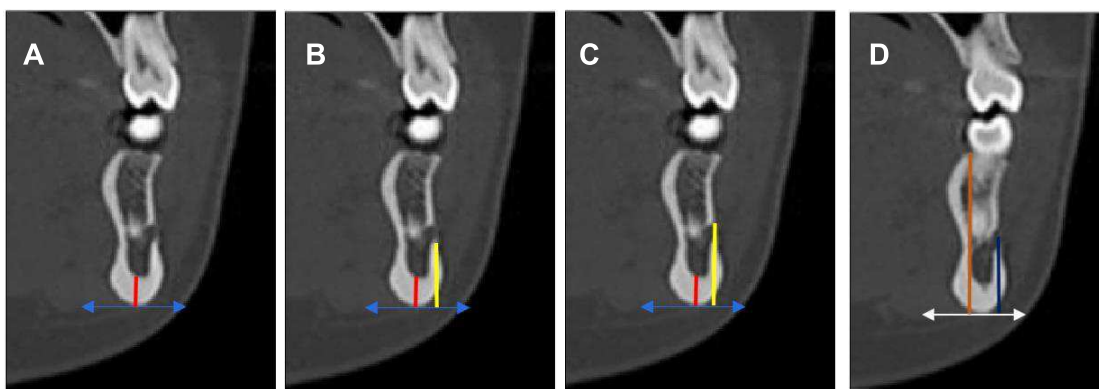
Os índices ITC (I) e ITC (S) foram medidos seguindo a metodologia aplicada por outros autores em exames de TC (GÜNGÖR et al., 2016; BRASILEIRO et al., 2017; MOSTAFA et al., 2018). Esses índices estão relacionados ao IPM, introduzido por Benson et al. (1991), que é a razão entre a altura do osso cortical mandibular e a distância da margem superior ou inferior do forame mental até a borda inferior da mandíbula. Os valores de corte utilizado no presente estudos para esses índices foram os seguintes:

- ITC (S):  $\geq 0,2\text{mm}$  (KOH; KIM, 2011; GÜNGÖR et al., 2016)
- ITC (I):  $\geq 0,25\text{mm}$  (KOH; KIM, 2011; GÜNGÖR et al., 2016)

- Índice de Reabsorção Alveolar Mandibular ou IROAM: calculado dividindo-se a altura mandibular total (A) pela altura do centro do forame mental à borda inferior da mandíbula (B) para obter a razão A/B. No que diz respeito a este índice, valores iguais ou maiores que 2 mm foram considerados normais (PASSOS et al., 2012).

Os quatros índices quantitativos foram medidos bilateralmente e os valores médios foram utilizados na análise estatística. Os índices tomográficos quantitativos utilizados no estudo podem ser observados na figura 4.

**Figura 4:** Índices tomográficos mensurados em cortes transversais. **A** IMTC: altura da cortical inferior mandibular; **B** ITC (I): relação entre a altura da cortical inferior e a distância entre a MIF e a borda inferior da mandíbula; **C** ITC (S): relação entre a altura da cortical inferior e a distância da MSF até a margem inferior da mandíbula; **D** IROAM: relação entre a altura total do corpo mandibular e a altura da borda inferior da mandíbula até o centro do forame mental



Fonte: De autoria própria.

Para avaliação qualitativa da cortical mandibular, foi empregado o método inicialmente proposto por Klemetti et al. (1994), que descreve o tipo de córtex mandibular inferior, seguindo a metodologia aplicada por outros autores em exames de TC (KOH; KIM, 2011; GOMES et al., 2014; ALONSO et al., 2016; DE CASTRO et



al., 2020). Para este trabalho, este índice foi denominado de Índice Cortical Tomográfico (ICTC). No presente estudo, a qualidade do osso cortical foi avaliada nos cortes transversais (Figura 5), como segue:

- C1: margem endosteal da cortical uniforme e nítida, em ambos os lados.
- C2: margem endosteal apresentando defeitos semilunares (reabsorção lacunar) ou parecendo formar resíduos endosteais (uma a três camadas).
- C3: cortical com resíduos corticais endosteais, claramente porosa e fina.

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

**Figura 5:** Avaliação qualitativa da cortical inferior da mandíbula (índice ICTC) em cortes transversais de exames de TC. **A:** Classificação C1; **B:** Classificação C2; **C:** Classificação C3



Fonte: De autoria própria.

Um único examinador devidamente treinado realizou todas as medições, sendo que 30% da amostra foi selecionada aleatoriamente e analisada novamente pelo observador após duas semanas. As análises de todas as imagens foram realizadas em um único monitor de 14 polegadas com resolução espacial de 1920 x 1080 pixels, em um ambiente silencioso e com iluminação reduzida.

#### 4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados em planilhas específicas no Microsoft Excel®. Após finalização da coleta de dados, foi procedida a análise descritiva das variáveis dependentes e todas as covariáveis consideradas de interesse (Quadro 3). A análise descritiva da amostra foi realizada por meio do cálculo de médias e desvios-padrão para as variáveis quantitativas, e frequências absolutas e relativas percentuais para as variáveis qualitativas.

Para avaliar a reprodutibilidade intraobservador, foram realizados os seguintes testes: Coeficiente de concordância de Kappa (K) para os dados qualitativos (ICTC) e o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) para os demais índices tomográficos quantitativos.

**Quadro 3:** Variáveis avaliadas no estudo

<b>VARIÁVEL</b>	<b>CATEGORIZAÇÃO</b>
<b>Idade</b> (GULSAHI et al., 2008)	20–49 50–69 ≥ 70
<b>Sexo</b>	Feminino Masculino
<b>Cor</b>	Branca Preta Parda Indígena Amarela
<b>IMC</b> (PASSOS et al., 2012)	≤ 25 >25
<b>Tabagismo</b>	Nunca Atual Ex-fumante
<b>Etilismo</b>	Sim Não
<b>Hipertensão</b>	Sim Não
<b>Diabetes</b>	Sim Não
<b>Desnutrição</b>	Sim Não
<b>Obesidade</b>	Sim Não
<b>Dislipidemia</b>	Sim Não

<b>Uso de anticoagulante</b>	Não Varfarina Heparina não fracionada Heparinas de baixo peso molecular Anticoagulantes orais diretos
<b>Uso de antiagregantes plaquetários</b>	Não AAS Clopidogrel AAS+Clopidogrel
<b>Uso de diuréticos de alça</b>	Sim Não
<b>Uso de amiodarona</b>	Sim Não
<b>Condição dentária</b> (DUTRA et al.,2005 e HASTAR et al., 2011)	Dentado Parcialmente dentado Edêntulo
<b>Número de dentes presentes</b> Essa variável considerou tanto os dentes superiores quanto os inferiores (JANG et al., 2015)	≤10 11-20 21-25 ≥26

Fonte: Elaboração própria.

Os dados mensurados foram avaliados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Após a aplicação desse teste, verificou-se que os mesmos não apresentavam aderência à curva de normalidade e assim para as demais avaliações foi empregado o teste de Kruskal Wallis.

Medidas de associação foram calculadas entre variáveis prognósticas de interesse e os desfechos selecionados e os níveis de associação foram verificados utilizando o Teste qui-quadrado ou Exato de Fisher. O nível de significância de 5% foi adotado.

Para o processamento e análise dos dados foi utilizado o software R Core Team, versão 3.5.1, de acesso gratuito.

## 5 RESULTADOS

Foram analisados um total de 130 exames de TC de mandíbula de pessoas com doenças cardiovasculares, com idade entre 21 e 85 anos ( $56,7 \pm 13,2$ ), no período de 2016 a 2021. As Tabela 1 e 2 apresentam a caracterização da amostra estudada. Os medicamentos que os pacientes faziam uso encontram-se elencados na tabela 3.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e de estilo de vida da amostra estudada

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	66	50,7
Feminino	64	49,2
<b>Idade</b>		
20–49	38	29,2
50–69	66	50,7
≥ 70	26	20
<b>Cor da pele</b>		
Branca	9	6,9
Parda	96	73,8
Preta	25	19,2
<b>DCVA</b>		
DAC	98	75,3
AP	11	11,2
IAM	62	63,2
Insuficiência coronária	19	19,3
Doença cardíaca isquêmica	6	6,1
AVC	24	18,4
DAP	8	6,1
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
≤ 25	69	53
>25	61	46,9
<b>Comorbidades</b>		
Dislipidemia	103	79,2
Hipertensão arterial	110	84,6
Diabetes	42	32,3
DRC	10	7,6
ICC	66	50,7
FA	29	22,3
TEV	9	6,9
Endocardite infecciosa	11	8,4
Valvulopatia	65	50
Cardiomiopatia dilatada	6	4,6
Cardiopatia reumática	37	28,4
Hipotireoidismo	2	1,5
Desnutrição	30	23
Obesidade	23	17,6
Doença parenquimatosa crônica do fígado	6	4,6

HIV	5	3,8
<b>Hábitos</b>		
Alcoolismo	33	25,3
Tabagismo		
Fumante atual	12	9,2
Ex-fumante	35	26,9
<b>Condição dentária</b>		
Dentado	65	50
Parcialmente dentado	49	37,6
Edêntulo	16	12,3
<b>Número de dentes presentes</b>		
≤10	32	24,6
11-20	38	29,2
21-25	25	19,2
≥26	35	26,9

DCVA= Doença cardiovascular aterosclerótica; DAC= Doença arterial coronariana; AVC= Acidente vascular cerebral; DAP= Doença arterial periférica; DRC= Doença renal crônica; ICC= Insuficiência cardíaca congestiva; FA= Fibrilação atrial; TEV= Tromboembolismo venoso; HIV= Vírus da imunodeficiência humana

**Tabela 2.** Estatística descritiva de idade, IMC e número de dentes presentes

	<b>Média ± DP</b>	<b>Mediana</b>
Idade	56,7 ± 13,2	57,5
IMC	25,5 ± 6,0	24,4
Número de dentes presentes	17,8 ± 9,6	20

DP= Desvio padrão; IMC= Índice de massa corporal

**Tabela 3.** Distribuição dos pacientes segundo os medicamentos em uso

<b>Medicamentos</b>	<b>n (%)</b>
Clonidina	2 (1,5)
Diuréticos tiazídicos	19 (14,6)
Estatina	46 (35,3)
Betabloqueadores	68 (52,3)
Espironolactona	38(29,2)
Nitratos	8 (6,1)
Antagonistas dos receptores da angiotensina	46 (35,3)
Metformina	28 (21,5)
Sulfonilureias	12 (9,2)
Inibidor da bomba de prótons	12 (9,2)
Antidepressivos	10 (7,6)
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	30 (23)
Bloqueador dos canais de cálcio	17 (13)
Digoxina	7 (5,3)
Insulina	9 (6,9)
Penicilina G benzatina	22 (16,9)
Terapia antirretroviral	5 (3,8)
Trimetazidina	4 (3,07)
Calcitriol	2 (1,5)
Alfaepoetina	2 (1,5)

Trinta e um pacientes (23,8%) faziam uso de anticoagulantes orais, sendo a varfarina o anticoagulante mais utilizado (90,3%). De todos os 130 participantes, apenas 41 (31,5%) estavam fazendo uso de antiagregante plaquetário. Seis pacientes (4,6%) faziam uso da amiodarona e 46,1% usavam diuréticos de alça (Tabela 4).

**Tabela 4.** Distribuição dos pacientes quanto ao uso de anticoagulantes, agentes antiplaquetários e outros medicamentos capazes de alterar negativamente a DMO

Medicamentos	n (%)
<b>Anticoagulantes orais</b>	
AVK (Varfarina)	28 (21,5)
DOACS (Rivaroxabana)	3 (2,3)
<b>Antiagregantes plaquetários</b>	
AAS	34 (26,1)
Clopidogrel	2 (1,5)
AAS + Clopidogrel	5 (3,8)
<b>Diuréticos de alça</b>	60 (46,1)
<b>Amiodarona</b>	6 (4,6)

AVK= Antagonistas da vitamina K; DOACS= Anticoagulantes orais diretos; AAS= Ácido acetilsalicílico

A cardiopatia reumática foi a principal indicação para a terapia anticoagulante nos pacientes da amostra (41,9%). As demais indicações estão descritas na tabela 5. Entre os pacientes anticoagulados, a maioria (87%) estavam sob terapia anticoagulante há um ano ou mais (Tabela 5).

**Tabela 5.** Indicações e tempo de uso para terapia anticoagulante nos pacientes incluídos no estudo

Anticoagulação	n (%)
<b>Indicações</b>	
Fibrilação Atrial	8 (25,8)
Válvula protética	7 (22,5)
TEV	3 (9,6)
Cardiopatia reumática	13 (41,9)
<b>Período de anticoagulação</b>	
< 1 ano	4 (12,9)
≥ 1 ano	27 (87)

TEV= Tromboembolismo venoso

Os valores médios de ITC (S) e ITC (I) foram 0,19 e 0,23 respectivamente. O IMTC apresentou valor médio de 3,25 e o IROAM de 2,08 (Tabela 6).

**Tabela 6.** Média e mediana dos índices tomográficos analisados no estudo

	Média ± DP	Mediana
IMTC	3,25 ± 0,80	3,18

<b>ITC (I)</b>	0,23 ± 0,06	0,22
<b>ITC (S)</b>	0,19 ± 0,05	0,18
<b>IROAM</b>	2,08 ± 0,30	2,10

DP=Desvio padrão

A maioria dos pacientes apresentou IMTC, ITC (S) e ITC (I) abaixo dos valores considerados normais, entretanto, esse achado não foi verdadeiro para o IROAM, conforme observado na tabela 7.

**Tabela 7.** Categorização do IMTC, ITC (S) e ITC (I) e IROAM com base em valores normais

Índices	n (%)
<b>IMTC</b>	
< 3,62	95 (73,08)
≥ 3,62	35 (26,92)
Total	130 (100)
<b>ITC (S)</b>	
< 0,2	76 (58,46)
≥ 0,2	54 (41,54)
Total	130 (100)
<b>ITC (I)</b>	
< 0,25	90 (69,23)
≥ 0,25	40 (30,77)
Total	130 (100)
<b>IROAM</b>	
< 2mm	43 (33,08)
≥ 2mm	87 (66,92)
Total	130 (100)

A categoria C3 foi a mais prevalente na amostra (50%) quando o córtex mandibular foi avaliado qualitativamente nas imagens de TC. Por outro lado, C1 (20,7%) foi a categoria do ICTC menos observada (Tabela 8).

**Tabela 8.** Distribuição dos pacientes analisados segundo as categorias do ICTC

ICTC	n (%)
C1	27 (20,7)
C2	38 (29,2)
C3	65 (50)
Total	130 (100)

Os valores de ITC (S), ITC (I) e IMTC foram maiores nas categorias C1 e C2 e diminuíram gradualmente na categoria C3, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Em contrapartida, o IROAM não apresentou associação significativa ao ICTC (Tabela 9).

**Tabela 9.** Valores médios do ITC (I), ITC (S), IMTC e IROAM, de acordo com as categorias do ICTC

ICTC	ITC (I) Média	ITC (S) Média	IMTC Média	IROAM Média
C1	0,33	0,28	4,32	2,07
C2	0,24	0,20	3,34	2,10
C3	0,20	0,17	2,74	2,11
<b>Valor de p</b>	<0,01*	<0,01*	<0,01*	0,79

Teste de Kruskal-Wallis; \*diferença estatística

Com o aumento da idade, a probabilidade de estar na categoria C2 e C3 também aumentou ( $p < 0,05$ ), provavelmente refletindo a perda óssea relacionada à idade. Enquanto a idade estava significativamente associada ao ICTC, as variáveis sexo, cor de pele e IMC não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Quanto aos hábitos de vida, não houve associação entre o tabagismo e o ICTC ( $p = 0,18$ ), no entanto, observou-se uma diferença significativa entre os indivíduos etilistas e não etilistas ( $p < 0,01$ ), com 100% dos etilistas apresentando categoria C2 (47,8%) ou C3 (52,2%). O número de dentes remanescentes não apresentou associação significativa ao ICTC ( $p = 0,26$ ), da mesma maneira que a condição dentária ( $p = 0,32$ ), embora a maioria dos pacientes parcialmente dentados (59,1%) tenha sido classificada com C3. Dentre todas as comorbidades, apenas a desnutrição foi associada de forma significativa ao ICTC ( $p < 0,05$ ), com grande parte dos indivíduos malnutridos (70%) apresentando categoria C3. Quanto aos medicamentos, não foi observada diferença significativa entre o ICTC e o uso de diuréticos de alça ( $p = 0,52$ ), amiodarona ( $p = 0,66$ ), antiplaquetários ( $p = 0,61$ ) e anticoagulantes orais ( $p = 0,61$ ). Esses dados são mostrados na Tabela 10.

**Tabela 10.** Distribuição segundo sexo, idade, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, comorbidades, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária das categorias do ICTC

	ICTC			Valor de p
	C1	C2	C3	
<b>Idade</b>				
20-49	9	14	15	
50-69	17	18	31	<b>&lt;0,05*</b>
≥ 70	1	6	19	
<b>Sexo</b>				
Feminino	16	14	36	0,11
Masculino	11	24	29	
<b>Cor da pele</b>				
Branca	3	1	5	0,38
Preta	7	5	13	
Parda	17	32	47	



<b>IMC</b>				
≤ 25	12	19	38	0,42
>25	15	19	27	
<b>Tabagismo</b>				
Nunca	15	23	45	0,18
Atual	1	3	8	
Ex-fumante	11	12	12	
<b>Etilismo</b>				
Sim	0	11	12	<b>&lt;0,01*</b>
Não	27	27	43	
<b>Número de dentes presentes</b>				
≤10	9	6	17	0,26
11-20	5	14	19	
21-25	8	5	12	
≤26	5	13	17	
<b>Condição dentária</b>				
Dentado	15	22	28	0,32
Parcialmente dentado	7	13	29	
Edêntulo	5	3	8	
<b>Desnutrição</b>				
Sim	3	6	21	<b>&lt;0,05*</b>
Não	24	32	44	
<b>Obesidade</b>				
Sim	6	9	8	0,27
Não	22	34	16	
<b>Diabetes</b>				
Sim	11	11	20	0,56
Não	16	27	45	
<b>Dislipidemia</b>				
Sim	24	30	49	0,34
Não	3	8	16	
<b>HAS</b>				
Sim	24	34	52	0,34
Não	3	4	13	
<b>Diuréticos de alça</b>				
Sim	15	16	29	0,52
Não	12	12	36	
<b>Amiodarona</b>				
Sim	2	1	3	0,66
Não	25	37	62	
<b>Antiplaquetários</b>				
Sim	8	10	23	0,61
Não	19	28	42	
<b>Anticoagulantes</b>				
Sim	5	11	15	0,61
Não	22	27	50	

Teste qui-quadrado de Pearson; IMC= Índice de massa corporal; HAS= Hipertensão arterial sistêmica; \*diferença significativa

Indivíduos com 70 anos ou mais apresentaram IMTC consistentemente mais baixo do que os indivíduos nas demais faixas etárias ( $p < 0,01$ ), como visto na Tabela 11. Assim como no ICTC, as variáveis sexo, cor de pele e IMC não apresentaram associação estatisticamente significativa ao IMTC ( $p = 0,62$ ,  $p = 0,19$ ,  $p = 0,53$ ,

respectivamente). O etilismo foi significativamente associado ao IMCT, com 96,9% dos etilistas apresentando valores mais baixos ( $p < 0,01$ ). Por outro lado, não houve associação significativa entre esse índice e o tabagismo ( $p = 0,13$ ). Ainda que grande parte dos indivíduos parcialmente dentados (81,6%) não tenha exibido valores de IMTC dentro da normalidade, a condição dentária e o número de dentes remanescentes não foram estatisticamente associados à altura da cortical mandibular ( $p = 0,19$  e  $0,51$ , respectivamente). Nenhuma comorbidade estava associada de forma significativa ao IMTC. Os dados descritos são exibidos na Tabela 12. Em relação aos medicamentos, não foi observada diferença significativa entre o IMTC e o uso de diuréticos de alça ( $p = 0,73$ ), amiodarona ( $p = 0,19$ ), antiplaquetários ( $p = 0,98$ ) e anticoagulantes orais ( $p = 0,53$ ).

**Tabela 11.** Influência da idade no IMTC

Idade	IMTC	
	Média ± DP	Valor de p
20-49	3,26 ± 0,74	p < 0,01*
50-69	3,24 ± 0,79	
≥70	2,71 ± 0,74	

Teste de Kruskal-Wallis; DP=Desvio padrão;  
\*diferença significativa

**Tabela 12.** Relação entre o IMTC e as variáveis sexo, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, comorbidades, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária

Variáveis	IMTC		Valor de p
	Baixo	Normal	
<b>Sexo</b>			
Feminino	47	19	0,62
Masculino	48	16	
<b>Cor da pele</b>			
Branca	5	4	0,19
Preta	16	9	
Parda	74	22	
<b>IMC</b>			
≤ 25	52	17	0,53
> 25	43	18	
<b>Tabagismo</b>			
Nunca	62	21	0,13
Atual	11	1	
Ex-fumante	22	13	
<b>Etilismo</b>			
Sim	32	1	<b>0,01*</b>

Não	63	34	
<b>Número de dentes presentes</b>			
≤10	22	10	
11-20	30	8	0,51
21-25	16	9	
≥26	27	8	
<b>Condição dentária</b>			
Dentado	45	20	
Parcialmente dentado	40	9	0,19
Edêntulo	10	6	
<b>Obesidade</b>			
Sim	15	8	0,34
Não	80	27	
<b>Desnutrição</b>			
Sim	25	5	0,14
Não	70	30	
<b>Diabetes</b>			
Sim	30	12	0,76
Não	65	23	
<b>Dislipidemia</b>			
Sim	74	29	0,53
Não	21	6	
<b>HAS</b>			
Sim	80	30	0,83
Não	15	5	
<b>Amiodarona</b>			
Sim	3	3	0,19
Não	92	32	
<b>Diuréticos de alça</b>			
Sim	43	17	0,73
Não	52	18	
<b>Antiplaquetários</b>			
Sim	30	11	0,98
Não	65	24	
<b>Anticoagulantes</b>			
Sim	24	7	0,53
Não	71	28	

Teste qui-quadrado de Pearson; IMC= Índice de massa corporal;  
HAS= Hipertensão arterial sistêmica: \*diferença significativa

Indivíduos com 70 anos ou mais também apresentaram ITC (S) e ITC (I) significativamente mais baixos (Tabela 13), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 13.** Influência da idade no ITC (S) e ITC (I)

<b>Idade</b>	<b>ITC (I) Média</b>	<b>ITC (S) Média</b>
20-49	0,23	0,19
50-69	0,23	0,19
≥70	0,19	0,16
Valor de p	<0,01*	<0,01*

Teste de Kruskal-Wallis; \*diferença significativa

As variáveis sexo, cor de pele, IMC, comorbidades, medicamentos em uso, condição dentária e número de dentes presentes não apresentaram associação estatisticamente significativa aos índices tomográficos ITC (S) e ITC (I). O etilismo foi significativamente associado ao ITC (I), com 93,9% dos etilistas apresentando valores mais baixos ( $p < 0,01$ ). Além disso, a maioria dos indivíduos etilistas também apresentou ITC (S) abaixo do valor considerado normal ( $p < 0,01$ ). Em contrapartida, não houve associação significativa entre esses dois índices e o tabagismo (Tabela 14).

**Tabela 14.** Relação entre os índices ITC (I) e ITC (S) e as variáveis sexo, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária

	<b>ITC (I)</b>			<b>ITC (S)</b>		
	<b>Baixo</b>	<b>Normal</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Baixo</b>	<b>Normal</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo</b>						
Feminino	41	25	0,07	36	30	0,14
Masculino	49	15		43	21	
<b>Cor de pele</b>						
Branca	5	4	0,14	4	5	0,28
Preta	14	11		12	13	
Parda	71	25		60	36	
<b>IMC</b>						
≤ 25	50	19	0,39	43	26	0,34
>25	40	21		33	28	
<b>Tabagismo</b>						
Nunca	58	25	0,40	50	33	0,23
Atual	10	2		9	3	
Ex-fumante	22	13		17	18	
<b>Etilismo</b>						
Sim	31	2	<0,01*	28	5	<0,01*
Não	59	38		48	49	
<b>Número de dentes</b>						
≤10	21	11	0,53	18	14	0,83
11-20	29	9		24	14	
21-25	15	10		13	12	

≥26	25	10		21	14	
<b>Condição dentária</b>						
Dentado	42	23		37	28	
Parcialmente dentado	38	11	0,27	29	20	0,91
Edêntulo	10	6		10	6	
<b>Desnutrição</b>						
Sim	24	6	0,14	21	9	0,14
Não	66	34		55	45	
<b>Obesidade</b>						
Sim	14	9	0,33	13	10	0,83
Não	76	31		63	44	
<b>Diabetes</b>						
Sim	26	16	0,21	22	20	0,33
Não	64	24		54	34	
<b>Dislipidemia</b>						
Sim	69	34	0,27	57	46	0,15
Não	21	6		19	8	
<b>HAS</b>						
Sim	75	35	0,54	61	49	0,10
Não	15	5		15	5	
<b>Amiodarona</b>						
Sim	3	3	0,29	3	3	0,66
Não	87	37		73	51	
<b>Diuréticos de alça</b>						
Sim	39	11	0,33	32	28	0,27
Não	51	19		44	26	
<b>Antiplaquetários</b>						
Sim	30	11	0,50	24	17	0,99
Não	60	29		52	37	
<b>Anticoagulantes</b>						
Sim	22	9	0,81	19	12	0,71
Não	68	31		57	42	

Teste qui-quadrado de Pearson; IMC= Índice de massa corporal; HAS= Hipertensão arterial sistêmica: \*diferença significante

O sexo, a cor da pele e o IMC não foram significativamente associados ao IROAM ( $p=0,15$ ,  $p=0,55$  e  $p=0,94$ , respectivamente), assim como a variável idade ( $p=0,33$ ). A relação do IROAM com os hábitos de vida (etilismo e tabagismo) também não foi estatisticamente significante. Indivíduos com dez dentes remanescentes ou menos apresentaram valores mais baixos de IROAM. Em contrapartida, a maioria dos sujeitos (80%) com 26 dentes ou mais apresentaram valores de IROAM dentro da normalidade, sendo esta diferença estatisticamente significante ( $p<0,01$ ). A condição dentária também foi estatisticamente associada ao

IROAM, com grande parte dos edêntulos (87,5%) apresentando valores mais baixos, enquanto a maioria dos indivíduos dentados (80%) exibiu valores normais ( $p < 0,01$ ). Nenhuma comorbidade estava associada de forma significativa ao IROAM (Tabela 15). Além disso, não foi observada diferença significativa entre esse índice e o uso de diuréticos de alça ( $p = 0,49$ ), amiodarona ( $p = 0,98$ ), antiplaquetários ( $p = 0,10$ ) e anticoagulantes orais ( $p = 0,53$ ).

**Tabela 15.** Relação do IROAM com as variáveis sexo, idade, cor de pele, IMC, tabagismo, etilismo, comorbidades, medicamentos em uso, número de dentes presentes e condição dentária

	IROAM		Valor de p
	Baixo	Normal	
<b>Idade</b>			
20-49	9	29	0,33
50-69	24	42	
≥ 70	10	16	
<b>Sexo</b>			
Feminino	18	48	0,15
Masculino	25	39	
<b>Cor da pele</b>			
Branca	3	6	0,55
Preta	6	19	
Parda	34	62	
<b>IMC</b>			
≤ 25	23	46	0,94
> 25	20	41	
<b>Tabagismo</b>			
Nunca	23	60	0,22
Atual	5	7	
Ex-fumante	15	20	
<b>Etilismo</b>			
Sim	12	21	0,64
Não	31	66	
<b>Número de dentes presentes</b>			
≤10	21	11	<0,01*
11-20	12	26	
21-25	3	22	
≥26	7	28	
<b>Condição dentária</b>			
Dentado	13	52	<0,01*
Parcialmente dentado	16	33	
Edêntulo	14	2	
<b>Obesidade</b>			
Sim	7	16	0,76
Não	36	71	

<b>Desnutrição</b>			
Sim	9	21	0,68
Não	34	66	
<b>Diabetes</b>			
Sim	17	25	0,21
Não	26	62	
<b>Dislipidemia</b>			
Sim	36	67	0,37
Não	7	20	
<b>HAS</b>			
Sim	38	72	0,40
Não	5	15	
<b>Amiodarona</b>			
Sim	2	4	0,98
Não	41	83	
<b>Diuréticos de alça</b>			
Sim	18	42	0,49
Não	25	45	
<b>Antiplaquetários</b>			
Sim	20	21	0,10
Não	30	59	
<b>Anticoagulante</b>			
Sim	10	21	0,53
Não	38	61	

Teste qui-quadrado de Pearson; IMC= Índice de massa corporal; HAS= Hipertensão arterial sistêmica; \*diferença estatística

A concordância intraobservador para o índice ICTC foi considerada quase perfeita ( $\kappa=0,91$ ;  $p<0,01$ ). Para os índices IMTC, ITC (S), ITC (I) e IROAM, os valores de CCI indicando reprodutibilidade intraexaminador foram excelentes (Tabela 16).

**Tabela 16.** Reprodutibilidade intraobservador para os índices IMTC, ITC (S), ITC (I) e IROAM

Índices	CCI	Valor de p
IMTC	0,95	<0,01*
ITC (S)	0,92	<0,01*
ITC (I)	0,94	<0,01*
IROAM	0,90	<0,01*

CCI= Coeficiente de Correlação Intraclasse: \*diferença significativa

## 6 DISCUSSÃO

A análise radiomorfológica a partir de exames de TC tem se mostrado útil na identificação de indivíduos com baixa DMO, sendo atualmente considerada uma ferramenta de rastreamento para OP (GOMES et al., 2014; BRASILEIRO et al., 2017; MOSTAFA et al., 2017). Este é o primeiro estudo na literatura pesquisada que avalia alterações ósseas na mandíbula de pessoas com doenças cardiovasculares, por meio de índices tomográficos. Os resultados mostraram que a maioria dos indivíduos apresentou corticais mandibulares finas e porosas, corroborando com as evidências de que indivíduos com DCVA podem apresentar maior risco de baixa DMO e, conseqüentemente, OP (LAROUCHE et al., 2017; ZHANG; SZEKANECZ et al., 2019). Não é totalmente compreendido por que os indivíduos com DCVA podem ter deficiências na quantidade e na qualidade de seu osso cortical (PACCOU et al., 2015). No entanto, sabe-se que a ligação entre as duas doenças se deve em parte a fatores de risco convencionais compartilhados (LAROUCHE et al., 2017).

No presente estudo, optou-se pela avaliação óssea a partir de imagens de TC, uma vez que esta técnica permite a visualização tridimensional de estruturas dentomaxilofaciais sem sobreposição, ampliação ou distorção (GOMES et al., 2014; BRASILEIRO et al., 2017; GUERRA et al., 2017). Dessa forma, foi possível visualizar toda a cortical mandibular e selecionar os pontos anatômicos de forma mais precisa. Além disso, a utilização dos índices quantitativos em exames de TC torna-se ainda mais prático do que em radiografias panorâmicas, pois dispensa a realização de cálculos para subtrair a ampliação inerente à técnica radiográfica panorâmica. Acredita-se, assim, que os resultados aqui obtidos correspondam com maior fidelidade à DMO dos pacientes avaliados.

A comparação dos resultados deste estudo com a literatura é limitada, visto que há escassez de pesquisas que utilizaram a TC como meio de identificação oportunística de indivíduos com baixa DMO. Desse modo, os achados obtidos foram comparados com os resultados de estudos semelhantes que usaram imagens panorâmicas. Vale ressaltar que, embora em pequeno número, a maioria dos estudos que avaliou a viabilidade da TC na detecção de baixa DMO demonstrou que os índices tomográficos, se mostraram capazes de diferenciar indivíduos com diagnóstico de OP de indivíduos com diagnóstico densitométrico normal (KOH; KIM,



2011; GÜNGÖR; YILDIRIM; ÇEVİK, 2016; MOSTAFA; ARNOUT; EL-FOTOUH, 2016; BRASILEIRO et al., 2017; KATO et al., 2019).

Os índices tomográficos são geralmente variações dos índices radiomorfométricos avaliados em radiografias panorâmicas (DE CASTRO et al., 2020). No entanto, a aquisição de imagens é muito diferente entre essas duas modalidades, o que dificulta a comparação direta dos resultados deste estudo com os resultados positivos encontrados na maioria dos trabalhos realizados em radiografias panorâmicas. Contudo, em um estudo recente, alguns autores compararam os valores dos índices corticais mandibulares obtidos a partir de imagens panorâmicas e exames de TC. Os resultados demonstraram que os valores da LCM obtidos nas imagens panorâmicas foram muito próximos aos obtidos nas imagens transversais de TC (ICC=0,91). Além disso, a concordância entre os valores de IPM obtidos de imagens transversais e imagens panorâmicas também foi boa (ICC=0,87). Para o índice qualitativo, as medidas obtidas nas imagens transversais foram concordantes com as obtidas nas imagens panorâmicas em 84,2%, 78,6% e 53,8% das classificações C1, C2 e C3, respectivamente (SECGIN et al., 2019). Isso é consistente com os achados de estudos anteriores que também observaram uma alta correlação entre as medidas dos índices IMTC e ICTC realizadas em imagens panorâmicas e as medidas realizadas nas reconstruções transversais de TC (GOMES et al., 2014; DE CASTRO et al., 2016).

Alguns autores sugeriram que avaliações baseadas em índices mandibulares a partir de radiografias panorâmicas têm repetibilidade limitada (DEVLIN et al, 2002; DROZDZOWSKA et al., 2002; KARAYIANNI et al., 2007; HORNER et al, 2007) e isso contradiz os resultados do presente estudo, onde todas as medidas apresentaram concordância intraobservador excelente. Da mesma forma, vários outros estudos relataram alta concordância intraobservador para os índices tomográficos (DINIZ-FREITAS et al., 2014; BRASILEIRO et al., 2017; MOSTAFA et al., 2017). Importante ressaltar que a repetibilidade desses índices é influenciada pela experiência do observador e familiaridade com o software (SECGIN et al., 2019).

No estudo atual, as categorias C2 e C3 foram as mais prevalentes na amostra quando o córtex mandibular foi avaliado nas imagens tomográficas. Em relação à associação entre ICTC e a DMO medida pelo exame de DXA, Mostafa et al. (2016) encontraram uma associação entre maiores valores de T-score no exame de DXA e

a classificação C1, assim como Koh e Kim (2011) demonstraram anteriormente, em um pequeno grupo de pacientes, que mandíbulas classificadas como C2 e C3 tinham a DMO mais baixa.

De acordo com a literatura pesquisada, apenas dois estudos anteriores avaliaram a acurácia das medidas para rastreamento de baixa DMO, considerando apenas o ICTC. No primeiro estudo, análise foi realizada em reconstruções panorâmicas de imagens de TC e demonstrou sensibilidade de 52,6% e a especificidade foi de 62,5% para uma espessura de corte de 25 mm (KATO et al., 2019). Por outro lado, Castro et al. (2020) encontraram uma maior especificidade (93,3%) para esse índice analisando a qualidade óssea em imagens transversais. Essa diferença entre as medidas de acurácia diagnóstica pode estar relacionada a variações metodológicas, como distintos métodos de avaliação do status da OP, e também diferenças no tipo e espessura do corte analisado.

Os resultados do presente estudo revelaram uma tendência de valores mais baixos de ITC (S) e ITC (I) nas categorias C2 e C3 do ICTC. Além disso, para pacientes com menor IMTC, houve predominância da classificação C3, assim como maiores valores de IMTC corresponderam mais a C1. Tal achado corrobora com o estudo de Koh e Kim (2011), no qual foi observado correlação significativa entre os índices ITC (S), ITC (I) e ICTC. Mizukuchi et al. (2020) também constataram que os valores dos índices IMTC e ITC(I) foram significativamente maiores na categoria C1 do que na categoria C3 ( $p < 0,05$ ).

No presente estudo, a maioria dos indivíduos com DCVA apresentou IMTC abaixo do valor de corte ( $3,25 \pm 0,80$  mm). Diversos trabalhos relataram que os valores de IMTC de indivíduos com estrutura óssea osteoporótica são menores do que os de indivíduos saudáveis (GÜNGÖR; YILDIRIM; ÇEVİK, 2016; MOSTAFA; ARNOUT; EL-FOTOUH, 2016; BRASILEIRO et al., 2017; DE CASTRO et al., 2020). Apenas um estudo não encontrou diferenças significativas no IMTC entre mulheres com OP e mulheres com DMO normal. No entanto, diferentemente dos outros estudos, esse índice foi medido em imagens coronais (KOH; KIM, 2011). Ademais, a falta de significância estatística neste trabalho anterior deveu-se provavelmente ao pequeno tamanho da amostra, bem como à grande variância dos dados analisados.

Em relação ao ITC (I) e ITC (S), Koh e Kim (2011) encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com OP e normais. Gungor et al. (2016) demonstraram resultados semelhantes considerando os grupos de baixa

DMO e controle. No estudo de Brasileiro et al. (2017), os valores médios de ITC (I) e ITC (S) foram significativamente menores no grupo com OP do que nos grupos com osteopenia e normal. Estudos realizados a partir de radiografias panorâmicas também mostraram uma correlação significativa entre o IPM e a DMO (DEVLIN; HORNER, 2002; DAGISTAN; BILGE, 2010; MANSOUR et al., 2013). No presente estudo, tanto o ITC (I) quanto ITC (S) apresentaram valores médios abaixo dos valores de corte ( $0,23 \pm 0,06$  mm e  $0,19 \pm 0,05$  mm, respectivamente).

O IROAM diferiu de todos os outros índices avaliados ao apresentar média dentro do valor de normalidade. Além disso, esse foi o único índice que não foi significativamente associado ao ICTC. De acordo com estudos anteriores, o IROAM pode não ser uma ferramenta de triagem precisa para detectar a OP, mesmo que esteja significativamente associado à perda óssea esquelética em algumas populações (ISHII et al. 2007; DAMILAKIS; VLASIADIS, 2011). Além disso, Passos et al. (2012) relataram que o IROAM não diferiu significativamente entre os grupos com DMO normal e aqueles com OP ou osteopenia. Isso pode ser explicado pelo fato de que esse índice está associado diretamente a presença ou não de dentes (MORADI et al., 2017). No presente estudo, os valores de IROAM de indivíduos com menos de dez dentes ou edêntulos foram significativamente menores, sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

## 6.1 VARIÁVEIS QUE PODEM INFLUENCIAR A QUALIDADE ÓSSEA

São muitas as variáveis elencadas na literatura que podem estar relacionadas às alterações na qualidade óssea. Algumas dessas variáveis foram avaliadas no presente estudo e são discutidas a seguir.

### 6.1.1 Sexo, idade, IMC e cor de pele

Há evidências crescentes que sugerem que embora homens e mulheres sejam afetados pela OP, as mulheres perdem massa óssea a uma taxa três vezes maior que a dos homens, especialmente após a menopausa (DUTRA et al., 2005; GOVINDRAJU; CHANDRA, 2014; ALSWAT, 2017). Entretanto, o presente estudo não encontrou diferença na distribuição de mulheres e homens entre as categorias do ICTC. Esse achado é apoiado por estudos realizados em radiografias panorâmicas (GULSAHI et al., 2008; TOZOĞLU; ÇAKUR et al., 2013; MALCIC et al.,

2015). Por outro lado, alguns investigadores relataram uma incidência significativamente maior de córtex C3 entre as mulheres (GULSAHI et al., 2010; YÜZÜGÜLLÜ et al., 2009; HASTAR et al., 2011; BAJORIA et al., 2015; BOZDAG; SENER, 2015). Essa divergência pode ser atribuída à diferença na distribuição do sexo das amostras desses estudos.

A variável sexo também não foi significativamente associada aos índices tomográficos quantitativos. Esse resultado está de acordo com os achados de estudos anteriores (GULSAHI et al., 2010; YÜZÜGÜLLÜ et al., 2009; MALCIC et al., 2015; AKAY et al., 2019). No entanto, como os índices radiomorfométricos foram geralmente usados como ferramentas auxiliares para detectar baixa DMO e OP em mulheres na pós-menopausa, os dados relacionados às diferenças entre os sexos são limitados.

A influência da idade na qualidade óssea já foi relatada em estudos com radiografias panorâmicas. Khojastehpour et al. (2011) e Kim et al. (2014) mostraram que a idade estava significativamente correlacionada com a espessura mandibular e que esta diminuía conforme a idade aumentava. Sghaireen et al. (2020) também observaram que a LCM e o IPM foram maiores nas faixas etárias mais jovens, a partir da análise em imagens de TC. Corroborando com esses achados, os resultados deste estudo demonstraram que indivíduos com 70 anos ou mais apresentaram IMTC, ITC (I) e ITC (S) consistentemente mais baixo do que os indivíduos nas demais faixas etárias. Isso contrasta com o estudo Goyushov et al. (2020), que relatou IMTC significativamente mais baixo no primeiro grupo etário (18-30 anos) do que nos outros três grupos etários mais idosos ( $p < 0,01$ ).

Assim como observado por Gulsahi et al. (2008) e Hastar et al. (2011), no estudo atual houve um aumento relacionado à idade no número de indivíduos com aparências do córtex C3, indicando diminuição da qualidade óssea com a idade. Vale ressaltar que a idade é um preditor clínico útil e foi relatada como um fator de risco importante para a OP (EDWARDS; MIGLIORATI, 2008). Sabe-se que com o aumento da idade, ocorre uma redução significativa na formação óssea. Isso se deve principalmente a uma mudança da osteoblastogênese para a adipogênese predominante na medula óssea, que também tem um efeito lipotóxico que afeta a formação e mineralização da matriz. O resultado é um declínio na quantidade e qualidade óssea que aumenta o risco de fratura de forma progressiva (DEMONTIERO et al., 2012).

No estudo em questão, o IMC não foi estatisticamente associado aos índices tomográficos, assim como no estudo de Sghaireen et al. (2020), cujos resultados não mostraram diferenças significativas nos índices IPM e LCM entre os participantes nas diferentes categorias de IMC (baixo peso [ $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ], peso médio [ $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ ] e excesso de peso [ $25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ ]). A cor de pele também não foi associada aos índices avaliados. Divergindo desse achado, um estudo anterior envolvendo pessoas com diferentes cores de pele demonstrou que a reabsorção da espessura cortical mandibular foi maior em indivíduos brancos do que em pretos (BENSON; GLASS; ANTONIO, 1991).

### 6.1.2 Desnutrição e etilismo

Grande parte dos indivíduos malnutridos apresentaram categoria C3. No que diz respeito à OP, pacientes desnutridos têm maior risco de desenvolvê-la (BONJOUR, 2005; BONJOUR, 2011). Além disso, a deficiência de micronutrientes e macronutrientes parece estar fortemente implicada na patogênese e nas consequências das fraturas osteoporóticas, ao diminuir a massa óssea e alterar a força muscular (BANJOUR, 2011). Ademais, os nutrientes foram diretamente relacionados à DMO da coluna e quadril em um estudo transversal envolvendo 2.083 mulheres e 1.006 homens com idades entre 40-75 anos (QUI et al., 2017). Esses nutrientes incluíram minerais inorgânicos, vitaminas e macronutrientes, como proteínas e ácidos graxos.

Os resultados deste estudo também apontam que indivíduos etilistas apresentaram significativamente corticais mais porosas e finas. Corroborando com esses achados, diversos estudos demonstram que o abuso de álcool está associado a baixa DMO e maior risco de desenvolver OP (MIKOSCH, 2014; SEO et al., 2015). Existem vários mecanismos bem conhecidos relativos aos efeitos prejudiciais do álcool na saúde óssea. Primeiro, o álcool diminui a formação óssea enquanto aumenta a reabsorção óssea, alterando o número e a atividade dos osteoblastos e osteoclastos, bem como aumentando a apoptose dos osteócitos (MALIK et al., 2009; MAUREL et al., 2011; MAUREL et al., 2012). Em segundo lugar, a ingestão crônica de álcool suprime a formação óssea por meio da estimulação do estresse oxidativo, bloqueando a via de sinalização Wnt (MIKOSCH, 2014c), que é importante na proliferação e diferenciação das células ósseas. Terceiro, as mudanças na

diferenciação celular podem ser responsáveis pela diminuição da osteogênese e aumento da adipogênese (CUI et al., 2006). Por último, os efeitos do consumo de álcool podem exercer influência negativa indireta sobre os ossos por meio de uma deficiência na ingestão de calorias e alteração da composição corporal (GONZALEZ-REIMERS et al., 2008).

### 6.1.3 Condição dentária e número de dentes presentes

Alguns investigadores revelaram o efeito da condição dentária sobre os índices radiomorfométricos (GULSAHI et al., 2008; HASTAR et al., 2011; TOZOĞLU; ÇAKUR, 2014; BOZDAG; SENER, 2015). Tozoğlu e Çakur (2014) relataram que havia mais categorias C2 e C3 do que C1 em pacientes edêntulos. Bozdag e Sener (2015) também observaram que à medida que o número de dentes diminuiu, a probabilidade das categorias C2 e C3 aumentou. Em contrapartida, no presente estudo, o ICTC não foi significativamente afetado pela condição dentária e número de dentes presentes. Esse achado é consistente com o estudo de Ledgerton et al. (1999), que também não observou associação significativa entre as categorias desse índice e a perda dentária. Vale ressaltar que, se o número de dentes presente exerce uma forte relação sobre os índices radiomorfométricos, seu uso potencial como indicador de DMO esquelética generalizada é reduzido. No entanto, a complexa inter-relação entre perda óssea dos maxilares, perda dentária e DMO esquelética torna difícil tirar conclusões significativas sobre isso com base apenas neste estudo.

Ainda com relação à condição dentária, Moradi et al. (2017) não relataram efeito da perda dentária sobre a LCM e o IPM entre adultos e idosos. Em seu estudo, a condição dentária dos pacientes foi classificada como edêntulo, parcialmente dentado (com todos os dentes, exceto os molares) e completamente dentado. No estudo de Mostafa et al. (2011), a condição dentária foi categorizada em dentição completa, dentição parcial (qualquer dente ausente) e desdentados completos. De acordo com esses autores, a condição dentária não exerceu influência sobre os índices mandibulares quantitativos. Diferente dos estudos citados anteriormente, Akay et al. (2019) avaliaram apenas a região posterior mandibular direita, esquerda e bilateral de acordo com um ou mais dentes extraídos e também concluíram que a perda de dentes pré-molares e/ou molares mandibulares não levou

a nenhuma alteração nos índices IPM (I), IPM (S) e LCM em ambos os sexos. Corroborando com esses achados, o presente estudo demonstrou que a condição dentária e número de dentes presentes não apresentaram efeito sobre esses índices analisados em exames de TC.

#### 6.1.4 Medicamentos

Vários medicamentos têm sido associados a um risco aumentado de OP quando usados cronicamente (GHOSH; MAJUMDAR, 2014). Alguns estudos relataram que os diuréticos de alça podem levar ao aumento da perda óssea e risco de fratura (MAZZIOTTI et al., 2010; WATTS, 2017). Divergindo desses achados, não houve associação estatisticamente significativa entre o uso dessa classe de medicamento e os valores dos índices analisados. A amiodarona também pareceu não exercer efeito sobre os índices tomográficos. No entanto, apenas um estudo na literatura pesquisada verificou a associação entre esse fármaco e a perda óssea (REJNMARK; VESTERGAARD; MOSEKILDE, 2007). De acordo com esse estudo, o alto risco de fraturas em usuários de amiodarona pode ser explicado pela gravidade da cardiopatia ou pela hipovitaminose D concomitante, e não pelos efeitos diretos desse medicamento na DMO.

O uso de antiagregantes plaquetários também não exerceu efeitos sobre os valores dos índices tomográficos. O uso crônico de AAS nunca foi diretamente associado à OP (DADWAL et al., 2019). Bonten et al. (2017) relataram que não houve diferença entre usuários e não usuários de AAS para DMO vertebral e DMO femoral. Segundo esses autores, o uso desse medicamento em baixas doses não está associado a menor DMO na população geral. Em relação ao clopidogrel, um estudo demonstrou que esse fármaco inibe a função dos osteoblastos formadores de osso *in vitro* (SYBERG et al., 2012). Entretanto, um estudo de coorte recente incluindo todos os indivíduos que receberam prescrição de clopidogrel entre 1996 e 2008 na Dinamarca (n= 77.503) concluiu que este medicamento não está associado a efeitos deletérios sobre o osso (JØRGENSEN et al., 2017).

Apesar das interações bem reconhecidas e potencialmente negativas com a renovação óssea, as evidências de que os AVKs causam OP e fraturas na população em geral ainda são controversas (TUFANO et al., 2015). No presente estudo, os anticoagulantes não foram significativamente associados aos índices

tomográficos. Tais achados corroboram com os estudos de Woo et al. (2008) e Veronese et al. (2015), cujos resultados não encontraram associação entre o uso atual de varfarina e massa óssea, perda óssea ou risco de fratura. Vale ressaltar que conclusões sobre essa possível associação e acerca do uso de DOACs, não podem ser feitas com base nos resultados deste estudo, devido ao pequeno número de pacientes anticoagulados incluídos na amostra.

Este estudo foi realizado com um número limitado de indivíduos de uma população específica. Portanto, deve-se ponderar que isso pode ter levado a uma amostra tendenciosa. São necessários mais estudos em diferentes populações e com amostras maiores. Além disso, os participantes do estudo não foram selecionados com base em quaisquer critérios radiográficos ou médicos que definiria um indivíduo como “normal” ou “osteoporótico”. Assim, a amostra do estudo representa pacientes que foram submetidos a um exame tomográfico como parte de seu tratamento odontológico, não sendo possível a realização do padrão-ouro (DXA) para confirmar os resultados, sendo isto, uma limitação, que não permitiu a realização dos testes de sensibilidade e especificidade para a avaliação dos parâmetros estudados. Dessa forma, torna-se importante a realização de estudos adicionais com uma quantidade maior de exames de pacientes anticoagulados e com DCVA, para que os achados aqui encontrados possam ser validados.

Por fim, o presente estudo demonstrou que a grande maioria dos pacientes com DCVA apresentou córtices mandibulares finos e porosos. Ao avaliar exames de TC de indivíduos com DCVA, os cirurgiões-dentistas devem estar cientes das alterações na densidade óssea da mandíbula. Esta ferramenta pode ser útil para determinar o encaminhamento de indivíduos afetados para testes mais específicos.



## 7 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a maioria dos indivíduos com DCVA apresentou corticais mandibulares finas e porosas, apoiando a hipótese de que o risco de baixa DMO é maior nessa população específica. Além disso, o estudo revelou que a espessura e as alterações morfológicas da cortical mandibular foram estatisticamente influenciadas pelo etilismo, desnutrição e idade avançada.

## REFERÊNCIAS

ADAMI, F. et al. Mortality and incidence of hospital admissions for stroke among Brazilians aged 15 to 49 years between 2008 and 2012. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. 1–10, 2016.

AKAY, G. et al. Does tooth loss in the mandibular posterior region have an effect on the mental index and panoramic mandibular index? **European Oral Research**, v. 53, n. 2, p. 56–61, 2019.

ALEXANDER, I. M. Pharmacotherapeutic management of osteoporosis. **The Nurse Practitioner**, v. 3407, n. 6, p. 1–6, 2018.

ALONSO, M. B. C. C. et al. Validation of cone-beam computed tomography as a predictor of osteoporosis using the Klemetti classification. **Brazilian oral research**, v. 30, n. 1, p. 1–8, 2016.

ALSWAT, K. A. Gender Disparities in Osteoporosis. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 9, n. 5, p. 382–387, 2017.

ANAGNOSTIS, P. et al. Atherosclerosis and osteoporosis: Age-dependent degenerative processes or related entities? **Osteoporosis International**, v. 20, n. 2, p. 197–207, 2009.

ANDERSON; MORROW. Acute Myocardial Infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 21, n. 367, p. 2053–2064, 2017.

ARONOW, W. S. Osteoporosis, osteopenia, and atherosclerotic vascular disease. **Archives of Medical Science**, v. 7, n. 1, p. 21–26, 2011.

BAJORIA, A. A. et al. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph – A Screening Tool. **The Open Dentistry Journal**, v. 9, n. 1, p. 303–310, 2015.

BARBOUR, L. A. et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. **ACOG Current Journal Review**, v. 8, n. 1, p. 16–17, 1995.

BARNGKGEI, I.; JOURY, E; JAWAD, A. An innovative approach in osteoporosis opportunistic screening by the dental practitioner: the use of cervical vertebrae and cone beam computed tomography with its viewer program. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v. 120, n. 5, p. 651-9, 2015.

BARQUERA, S. et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Archives of Medical Research**, v. 46, n. 5, p. 328–338, 2015.

BOZDAG, G.; SENER, S. The evaluation of MCI, MI, PMI and GT on both genders with different age and dental status. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 44, n. 9, 2015.

BENSENOR, I. M. et al. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National health survey - 2013. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 9, p. 746–750, 2015.

BENSON, B. W.; GLASS, B. J.; ANTONIO, S. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v. 71, n. 3, p. 349–356, 1991.

BEZERRA, F. V. **Tomografia computadorizada de feixe cônico na identificação da baixa densidade mineral óssea : uma revisão sistemática**. Dissertação Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, p. 93, 2017.

BOLLEN, A. M. et al. Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 90, n. 4, p. 518–524, 2000.

BONJOUR, J. P. Dietary Protein: An Essential Nutrient For Bone Health. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 24, p. 526S-536S, 2005.

BONJOUR, J. P. et al. Protein intake and bone health. **Nutrition and Bone Health**, v. 81, p. 301–317, 2015.

BONTEN, T. N. et al. Chronic use of low-dose aspirin is not associated with lower bone mineral density in the general population. **International Journal of Cardiology**, v. 244, p. 298–302, 2017

BORSCHMANN, K. et al. Changes to volumetric bone mineral density and bone strength after stroke: A prospective study. **International Journal of Stroke**, v. 10, n. 3, p. 396–399, 2015.

BRASILEIRO, C. B. et al. Use of cone beam computed tomography in identifying postmenopausal women with osteoporosis. **Archives of Osteoporosis**, v. 12, n. 1, 2017.

ÇAKUR, B; SAHIN, A; DAGISTAN, O, ALTUN, F; ÇAGLAYAN, O. Dental Panoramic Radiography in the Diagnosis of Osteoporosis. **The Journal of International Medical Research**, v. 36, n. 4, p. 792–799, 2008.

CALCIOLARI, E. et al. Panoramic Measures for Oral Bone Mass in Detecting Osteoporosis : A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Dent Res.**, v. 94, n. 3, p. 17–27, 2015.

CAMPIA, U. et al. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. **American Journal of Medicine**, v. 132, n. 10, p. 1133–1141, 2019.

CARABALLO, P. J. et al. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: A meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 9, n. 5, p. 441–448, 1999.

CARDA, S. et al. Osteoporosis after stroke: A review of the causes and potential treatments. **Cerebrovascular Diseases**, v. 28, n. 2, p. 191–200, 2009.

COLLINS, T. C. et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. **Circulation**, v. 119, n. 17, p. 2305–2312, 2009.

CONTE, S. M.; VALE, P. R. Peripheral Arterial Disease. **Heart Lung and Circulation**, v. 27, n. 4, p. 427–432, 2018.

COSMAN, F. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 10, p. 2359–2381, 2014.

CUI, Q. et al. Alcohol-induced adipogenesis in a cloned bone-marrow stem cell. **Journal of Bone and Joint Surgery - Series A**, v. 88, n. SUPPL. 3, p. 148–154, 2006.

DADWAL, G.; SCHULTE-HUXEL, T.; KOLB, G. Effect of antithrombotic drugs on bone health. **Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie**, v. 53, n. 5, p. 457–462, 2020.

DAMILAKIS, J.; VLASADIS, K. Have panoramic indices the power to identify women with low BMD at the axial skeleton? **Physica Medica**, v. 27, n. 1, p. 39–43, 2011.

DAGISTAN, S.; BILGE, O. M. Comparison of antegonial index, mental index, panoramic mandibular index and mandibular cortical index values in the panoramic radiographs of normal males and male patients with osteoporosis. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 39, n. 5, p. 290–294, 2010.

DE CASTRO, J. G. K. **Análise da cortical mandibular em tomografias computadorizadas de mulheres na pós-menopausa**. 2016. 92, [5] f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)—Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

DE CASTRO, J. G. K. et al. A new cone-beam computed tomography–driven index for osteoporosis prediction. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 9, p. 3193–3202, 2020.

DEMER, L. L.; TINTUT, Y. Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification. **Current Osteoporosis Reports**, v. 7, n. 2, p. 42–46, 2009.

DEMONTIERO, O.; VIDAL, C.; DUQUE, G. Aging and bone loss: New insights for the clinician. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 4, n. 2, p. 61–76, 2012.

DEN UYL, D. et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; A systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 13, n. 1, p. 1-19, 2011.

DERVIS, E. Oral implications of osteoporosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 100, n. 3, p. 349–356, 2005.

DEVLIN, H. et al. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: The OSTEODENT project. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 104, n. 6, p. 821–828, 2007.

DEVLIN, H.; HORNER, K. Mandibular Radiomorphometric Indices in the Diagnosis of Reduced Skeletal Bone Mineral Density. **Osteoporosis International**, v. 13, n. 5, p. 373–378, 2002.

DINIZ-FREITAS, M. et al. Mandibular cortical indices on cone-beam computed tomography images in osteoporotic women on treatment with oral bisphosphonates. **Gerodontology**, v. 33, n. 2, p. 155–160, 2016.

DROZDZOWSKA, B.; PLUSKIEWICZ, W.; TARNAWSKA, B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 31, n 3, p. 36 –367, 2002.

DUA, A.; LEE, C. J. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. **Techniques in Vascular and Interventional Radiology**, v. 19, n. 2, p. 91–95, 2016.

DUTRA, V.; YANG, J.; DEVLIN, H.; SUSIN, C. Radiomorphometric indices and their relation to gender, age, and dental status. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v.99, n.4, p. 479-84, 2005.

DUTRA, V. et al. Measuring cortical thickness on panoramic radiographs: A validation study of the Mental Index. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 104, n. 5, p. 686–691, 2007.

EASTELL, R.; NEWMAN, C.; CROSSMAN, D. C. Cardiovascular disease and bone. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 503, n. 1, p. 78–83, 2010.

EDWARDS, B. J.; MIGLIORATI, C. A. Osteoporosis and its implications for dental patients. **Journal of the American Dental Association**, v. 139, n. 5, p. 545–552, 2008.

ERBILEN, E. et al. Relationship between angiographically documented coronary artery disease and low bone mass in men. **Circulation Journal**, v. 71, n. 7, p. 1095–1098, 2007.

ERDOGAN, Ö. et al. Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 9, n. 2, p. 155–164, 2009.

FAHRLEITNER-PAMMER, A. et al. Hypovitaminosis D, impaired bone turnover and low bone mass are common in patients with peripheral arterial disease. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 3, p. 319–324, 2005.

FARHAT, G.; CAULEY, J. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. **Clinical cases in mineral and bone metabolism**, v. 5, n. 1, p. 19–34, 2008.

FARHAT, G. N. et al. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: The health, aging, and body composition study. **Calcified Tissue International**, v. 79, n. 2, p. 102–111, 2006.

FARHAT, G. N. et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. **Osteoporosis International**, v. 18, n. 7, p. 999–1008, 2007.

FORD, T. J.; BERRY, C. Angina: contemporary diagnosis and management. **Heart British Cardiac Society**, v. 106, n. 5, p. 387–398, 2020.

GABARA, L.; JOKHI, P.; CURZEN, N. Ischaemic heart disease: stable angina. **Medicine (United Kingdom)**, v. 46, n. 9, p. 520–527, 2018.

GALAMBOSI, P. et al. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. **Thrombosis Research**, v. 143, n. 3, p. 122–126, 2016.

GAUDIO, A. et al. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age-related (Review). **Molecular Medicine Reports**, v. 18, n. 6, p. 4787–4792, 2018.

GERAETS, W. G. M. et al. Osteoporosis and the general dental practitioner: Reliability of some digital dental radiological measures. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 35, n. 6, p. 465–471, 2007.

GHOSH, M.; MAJUMDAR, S. R. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: A review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. **Endocrine**, v. 46, n. 3, p. 397–405, 2014.

GOMES, C. C. et al. A comparison of the mandibular index on panoramic and cross-sectional images from CBCT exams from osteoporosis risk group. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 7, p. 1885–1890, 2014.

GONZÁLEZ-REIMERS, E. et al. Prognostic value of nutritional status in alcoholics, assessed by double-energy X-ray absorptiometry. **Alcohol and Alcoholism**, v. 43, n. 3, p. 314–319, 2008.

GOVINDRAJU, P.; CHANDRA, P. Radiomorphometric indices of the mandible - An indicator of osteoporosis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 3, p. 195–198, 2014.

GOYUSHOV, S.; DURSUN, E.; TÖZÜM, T. F. Mandibular cortical indices and their relation to gender and age in the cone-beam computed tomography. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 49, n. 3, p. 1–7, 2020.

GÜNGÖR, E.; YILDIRIM, D.; ÇEVİK, R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. **Journal of Oral Science**, v. 58, n. 2, p. 185–194, 2016.

GULSAHI, A; YUZUGULLU, P; IMIRZALIOGLU, P; GENÇ, Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups , gender and dental status. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 37, p. 288–292, 2008.

GULSAHI, A. et al. Assessment of bone mineral density in the jaws and its relationship to radiomorphometric indices. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 39, n. 5, p. 284–289, 2010.

HANSON, M. A. et al. Coronary Artery Disease. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 40, n. 1, p. 1–16, 2013.

HANSSON, G. K.; HERMANSSON, A. The immune system in atherosclerosis. **Nature Immunology**, v. 12, n. 3, p. 204–212, 2011.

HASTAR, E.; YILMAZ, H. H.; ORHAN, H. Evaluation of mental index, mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. **European Journal of Dentistry**, v. 5, n. 1, p. 60–67, 2011.

HORNER, K.; DEVLIN, H.; HARVEY, L. Detecting patients with low skeletal bone mass. **Journal of Dentistry**, v. 30, n. 4, p. 171–175, 2002.



HORNER, K. et al. The Mandibular Cortex on Radiographs as a Tool for Osteoporosis Risk Assessment: The OSTEODENT Project. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 10, n. 2, p. 138–146, 2007.

HUANG, H. K. et al. Risk of Osteoporosis in Patients With Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 2, p. 1–18, 2020.

IRIE, A. et al. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. **Bone**, v. 41, n. 2, p. 165–174, 2007.

ISHII, K. et al. Diagnostic efficacy of alveolar bone loss of the mandible for identifying postmenopausal women with femoral osteoporosis. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 36, n. 3, p. 28–33, 2007.

JANG K. M. et al. Tooth loss and bone mineral density in postmenopausal South Korean women: The 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Maturitas**, v. 82, n. 4, p. 360-4, 2015.

JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 2018.

JØRGENSEN, L.; ENGSTAD, T.; JACOBSEN, B. K. Bone mineral density in acute stroke patients: Low bone mineral density may predict first stroke in women. **Stroke**, v. 32, n. 1, p. 47–51, 2001.

JØRGENSEN, N. R. et al. P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, clopidogrel, does not contribute to risk of osteoporotic fractures in stroke patients. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. NOV, p. 1–8, 2017.

KANIS, J. A. Osteoporosis III: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. **Lancet**, v. 359, n. 9321, p. 1929–1936, 2002.

KANIS, J. A.; JOHNELL, O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 3, p. 229–238, 2005.

KARAYIANNI, K.; HORNER, K.; MITSEA, A. et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): The OSTEODENT project. **Bone**, v. 40, n. 1, p. 223–229, 2007.

KARAGUZEL, G.; HOLICK, M. F. Diagnosis and treatment of osteopenia. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 11, n. 4, p. 237–251, 2010.

KATO, C. N. et al. Digital panoramic radiography and cone-beam ct as ancillary tools to detect low bone mineral density in postmenopausal women. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 48, n. 2, p. 3–9, 2019.

KHOJASTEHPUR, L.; BARGHAN, S. Efficacy of Panoramic Mandibular Index in Diagnosing Osteoporosis in Women. **Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 11–16, 2009.

KHOJASTEHPUR, L.; AFSA, M.; DABBAGHMANESH, M. H. Evaluation of Correlation between Width and Morphology of Mandibular Inferior Cortex in Digital Panoramic Radiography and Postmenopausal Osteoporosis. **Iranian Red Crescent medical journal**, v. 13, n. 3, p. 181–6, 2011.

KHOSLA, J. M. Osteopenia. **The new england journal of medicine clinical**, v. 356, n. 22, p. 2293–300, 2007.

KIM, H. W. et al. Prevalence of pre-stroke low bone mineral density and vertebral fracture in first stroke patients. **Bone**, v. 43, n. 1, p. 183–186, 2008.

KIM, O. S. et al. Digital panoramic radiographs are useful for diagnosis of osteoporosis in Korean postmenopausal women. **Gerodontology**, v. 33, n. 2, p. 185–192, 2016.

KLEMETTI, E.; KOLMAKOV, S.; PANTOMOGRAPHY, K. H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. **Scand J Dent Res.**, v. 102, n. 10, p. 68–72, 1994.

KLÜTER, T. et al. Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: An experimental study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 16, n. 1, p. 1–8, 2015.

KOBIYAMA, K.; LEY, K. Atherosclerosis a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. **Circulation Research**, v. 123, n. 10, p. 1118–1120, 2018.

KOH, J. M. et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: Evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 10, p. 1263–1271, 2005.

KOH, K. J.; KIM, K. A. Utility of the computed tomography indices on cone beam computed tomography images in the diagnosis of osteoporosis in women. **Imaging Science in Dentistry**, v. 41, n. 3, p. 101–106, 2011.

LAROCHE, M. et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. **Joint Bone Spine**, v. 84, n. 4, p. 427–432, 2017.

LEDGERTON, D. et al. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 28, n. 3, p. 173–181, 1999.

LEFKOU, E. et al. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: A myth or an existing entity? **Lupus**, v. 19, n. 1, p. 3–12, 2010.

LEITE, A. F. et al. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 109, n. 3, p. 449–456, 2010.

MAGNUS, J. H.; BROUSSARD, D. L. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 12, p. 2053–2062, 2005.

MAHL, C. R. W.; LICKS, R.; FONTANELLA, V. R. C. Comparação de índices morfométricos obtidos na radiografia odontológica panorâmica na identificação de indivíduos com osteoporose/osteopenia. **Radiologia Brasileira**, v. 41, n. 3, p. 183–187, 2008.

MAIR, G.; WARDLAW, J. M. Imaging of acute stroke prior to treatment: Current practice and evolving techniques. **British Journal of Radiology**, v. 87, n. 1040, 2014.

MAKDISSE, M. et al. Prevalência e fatores de risco associados à Doença Arterial Periférica no Projeto Corações do Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 6, p. 402–414, 2008.

MALAKAR, A. K. et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 10, p. 16812–16823, 2019.

MALCIC, A. et al. Radiomorphometric indices of mandibular bones in an 18th century population. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 5, p. 730–737, 2015.

MALIK, P. et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: A cross-sectional study. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 2, p. 375–381, 2009.

MANGIAFICO, R. A. et al. Increased prevalence of peripheral arterial disease in osteoporotic postmenopausal women. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 24, n. 2, p. 125–131, 2006.

MANSOUR, S. et al. Panoramic radiomorphometric indices as reliable parameters in predicting osteoporosis. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 346, n. 6, p. 473–478, 2013.

MARCOVITZ, P. A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. **American Journal of Cardiology**, v. 96, n. 8, p. 1059–1063, 2005.

MARIETTA, M. et al. Effects of Anti-vitamin k oral anticoagulants on bone and cardiovascular health. **European Journal of Internal Medicine**, v. 79, n. June, p. 1–11, 2020.

MASCARENHAS, J. V. et al. Peripheral arterial disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 149–166, 2014.

MAUREL, D. B. et al. Low bone accrual is associated with osteocyte apoptosis in alcohol-induced osteopenia. **Bone**, v. 49, n. 3, p. 543–552, 2011.

MAUREL, D. B. et al. Alcohol and bone: Review of dose effects and mechanisms. **Osteoporosis International**, v. 23, n. 1, p. 1–16, 2012.

MAZZIOTTI, G.; CANALIS, E.; GIUSTINA, A. Drug-induced osteoporosis: Mechanisms and clinical implications. **American Journal of Medicine**, v. 123, n. 10, p. 877–884, 2010.

MIKOSCH, P. Alcohol and bone. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 164, n. 1–2, p. 15–24, 2014.

MINN, Y. K.; SUK, S. H.; DO, S. Y. Osteoporosis as an independent risk factor for silent brain infarction and white matter changes in men and women: the PRESENT project. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 10, p. 2465–2469, 2014.

MIZUKUCHI, T.; NAITOH, M.; HISHIKAWA, T. et al. Automatic measurement of mandibular cortical bone width on cone-beam computed tomography images. **Oral Radiology**, v. 37, n. 3, p. 412–420, 2021.

MORADI, M.; TOFANGCHIHA, M.; SOLTANMOHAMMADI, E.; GOLSHAHI, H.; MOJTAHEDI, N. the Influence of Age, Gender and Dental Status on the Mandibular Radiomorphometric and Morphological Indices. **Annals of Dental Specialty**, v. 5, n. 2, p. 63–67, 2017.

MORITA, I. et al. Relationships between mandibular cortical bone measures and biochemical markers of bone turnover in elderly Japanese men and women. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 108, n. 5, p. 777–783, 2009.

MOSTAFA, R. A.; EL-ASHIRY, M. K.; FARID, M. M. Effect of age, sex, and dental status on mental and panoramic mandibular indices of the mandible. **Egyptian Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 2, n. 1, p. 22–26, 2011.

MOSTAFA, R. A.; ARNOUT, E. A.; EL-FOTOUH, M. M. A. Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 45, n. 7, p. 1-8, 2016.

MOSTAFA, R. A. et al. Mandibular radiomorphometry using cone beam computed tomography for predicting osteoporosis in postmenopausal women. **Al-Azhar Journal of Dental Science**, v. 21, n. 4, p. 333 –338, 2018.

MOZAFFARIAN, D. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. **Circulation**, v.133, n. 38, p. 38-350.

MULLIGAN, R.; SOBEL, S. Osteoporosis: Diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health - Implications for dentistry. **Dental Clinics of North America**, v. 49, n. 2, p. 463–484, 2005.

MUSUKA, T. D. et al. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: Speed is critical. **Cmaj**, v. 187, n. 12, p. 887–893, 2015.

NAMBA, S. et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. **Heart and Vessels**, v. 32, n. 8, p. 977–982, 2017.

NOWBAR, A. N. et al. Mortality from ischemic heart disease: Analysis of data from the world health organization and coronary artery disease risk factors from NCD risk factor collaboration. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 12, n. 6, p. 1–11, 2019.

OKABE, S. et al. Assessment of the relationship between the mandibular cortex on panoramic radiographs and the risk of bone fracture and vascular disease in 80-year-olds. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 106, n. 3, p. 433–442, 2008.

OLIVEIRA, G. M. M. de et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 3, p. 308–439, 2020.

PACCOU, J. et al. Ischemic heart disease is associated with lower cortical volumetric bone mineral density of distal radius. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 7, p. 1893–1901, 2015.

PARSA, A. et al. Bone quality evaluation at dental implant site using multislice CT, micro-CT, and cone beam CT. **Clin Oral Implants Res**, v. 26, n. 1, p. 1-7, 2015.

PASSOS, J. S. et al. Women with low bone mineral density and dental panoramic radiography. **The Journal of The North American Menopause Society**, v. 19, n. 6, p. 704–709, 2012.

PETTILÄ, V. et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 87, n. 2, p. 182–186, 2002.

PILZ, S. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3927–3935, 2008.

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

PRABHAKARAN, S.; RUFF, I.; BERNSTEIN, R. A. Acute stroke intervention: A systematic review. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 14, p. 1451–1462, 2015.

QIU, R. et al. Greater intake of fruit and vegetables is associated with greater bone mineral density and lower osteoporosis risk in middle-aged and elderly adults. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–13, 2017.

RAFIEIAN-KOPAEI, M. et al. Atherosclerosis : Process, Indicators, Risk Factors and Background. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 5, n. 8, p. 927–946, 2014.

RAJGOPAL, R. et al. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. **Thrombosis Research**, v. 122, n. 3, p. 293–298, 2008.

REED, G. W.; ROSSI, J. E.; CANNON, C. P. Acute myocardial infarction. **The Lancet**, v. 389, n. 10065, p. 197–210, 2017.

REJNMARK, L. Cardiovascular Drugs and Bone. **Current Drug Safety**, v. 3, n. 3, p. 178–184, 2008.

REJNMARK, L.; VESTERGAARD, P.; MOSEKILDE, L. Fracture risk in patients treated with amiodarone or digoxin for cardiac arrhythmias: A nation-wide case-control study. **Osteoporosis International**, v. 18, n. 4, p. 409–417, 2007.

REJNMARK, L.; VESTERGAARD, P.; MOSEKILDE, L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: A nationwide case-control study. **International Journal of Cardiology**, v. 118, n. 3, p. 338–344, 2007.

REY-SANCHEZ, P. et al. Ultrasound bone mass in patients undergoing chronic therapy with oral anticoagulants. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 29, n. 5, p. 546–551, 2011.

REZAIYAZDI, Z. et al. Reduced bone density in patients on long-term warfarin. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 12, n. 2, p. 130–135, 2009.

RIBEIRO, A. L. P. et al. Cardiovascular Health in Brazil Trends and Perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422–433, 2016.

SANZ, J.; FAYAD, Z. A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 953–957, 2008.

SECGIN, C.; GULSAHI, A.; YAVUZ, Y.; KAMBUROGLU, K. Comparison of mandibular index values determined from standard panoramic versus cone beam computed tomography reconstructed images. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 127, n. 3, p. 257–264, 2019.

SENNERBY, U. et al. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. **Osteoporosis International**, v. 18, n. 10, p. 1355–1362, 2007.

SEO, S. et al. Association between alcohol consumption and Korean young women's bone health: A cross sectional study from the 2008 to 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **BMJ Open**, v. 5, n. 10, 2015.

SGHAIREEN, M. G. et al. Morphometric analysis of panoramic mandibular index, mental index, and antegonial index. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 3, 2020.

SHU, J.; SANTULLI, G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. **Atherosclerosis**, v. 275, p. 379–381, 2018.

SIGNORELLI, S. S. et al. Anticoagulants and osteoporosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 21, p. 52–75, 2019.

SIRIS, E. S. et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 10, p. 1108–1112, 2004.



SPRINI, D. et al. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 11, n. 2, p. 117–119, 2014.

SYBERG, S. et al. Clopidogrel (Plavix), a P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, inhibits bone cell function in vitro and decreases trabecular bone in vivo. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 11, p. 2373–2386, 2012.

SZEKANECZ, Z. et al. Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 21, n. 1, p. 1–10, 2019.

TAGUCHI, A. et al. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and**, v. 80, n. 5, p. 612–616, 1995.

TAGUCHI, A. et al. Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 18, n. 9, p. 1689–1694, 2003a.

TAGUCHI, A. et al. Detection of vascular disease risk in women by panoramic radiography. **Journal of Dental Research**, v. 82, n. 10, p. 838–843, 2003b.

TAGUCHI, AKIRA; YOSHIKAZU, SUEI; MITSUHIRO, SANADA; MASAHIKO, O. Validation of Dental Panoramic Radiography Measures for Identifying Postmenopausal. **AJR**, v. 183, n. December, p. 1755–1760, 2004.

TAGUCHI, A. et al. Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 17, n. 3, p. 387–394, 2006.

TAGUCHI, A. et al. Risk of vertebral osteoporosis in post-menopausal women with alterations of the mandible. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 36, n. 3, p. 143–148, 2007.

TAGUCHI, A.; ASANO, A.; OHTSUKA, M. et al. Observer performance in diagnosing osteoporosis by dental panoramic radiographs: Results from the osteoporosis screening project in dentistry (OSPD). **Bone**, v. 43, n. 1, p. 209–213, 2008.

TAGUCHI, A. Panoramic radiographs for identifying individuals with undetected osteoporosis. **Japanese Dental Science Review**, v. 45, n. 2, p. 109–120, 2009.

TAGUCHI, A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. **Oral Diseases**, v. 16, n. 4, p. 316–327, 2010.

TENG, G. G.; CURTIS, J. R.; SAAG, K. G. Mortality and osteoporotic fractures: Is the link causal, and is it modifiable? **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26, n. 5 SUPPL. 51, 2008.

TRECEÑO-LOBATO, C. et al. New Anticoagulant Agents: Incidence of Adverse Drug Reactions and New Signals Thereof. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 45, n. 2, p. 196–204, 2018.

TOZOĞLU, Ü.; ÇAKUR, B. Evaluation of the morphological changes in the mandible for dentate and totally edentate elderly population using cone-beam computed tomography. **Surgical and Radiologic Anatomy**, v. 36, n. 7, p. 643–649, 2014.

TSIVGOULIS, G. et al. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. **Journal of Stroke**, v. 20, n. 3, p. 417–417, 2018.

TUFANO, A. et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: New anticoagulants better than old? **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 41, n. 4, p. 382–388, 2015.

VERONESE, N. et al. Vitamin K antagonists' use and fracture risk: Results from a systematic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 13, n. 9, p. 1665–1675, 2015.

VERONESE, N. et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 32, n. 5, p. 1126–1135, 2017.

VLASIADIS, K. Z. et al. Relationship between BMD, dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis. **Maturitas**, v. 59, n. 3, p. 226–233, 2008.

VON MÜHLEN, D. et al. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: The Rancho Bernardo Study. **Osteoporosis International**, v. 20, n. 12, p. 2071–2078, 2009.

WANG, T. J. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 117, n. 4, p. 503–511, 2008.

WANG, T. K. M. et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 25, n. 12, p. 2777–2785, 2010.

WATTS, N. B. Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders. **Osteoporosis International**, v. 28, n. 10, p. 2741–2746, 2017.

WHITE, S. C. et al. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 3, p. 339–346, 2005.

WONG, S. Y. S. et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease in men and women: Results from Mr. and Ms Os, Hong Kong. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 12, p. 1933–1938, 2005.

WOO, C. et al. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 7, p. 1171–1176, 2008.


YESIL, Y. et al. Coexistence of osteoporosis (OP) and coronary artery disease (CAD) in the elderly: It is not just a by chance event. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, n. 3, p. 473–476, 2012.

YOKOYAMA, S. et al. Association between oral anticoagulants and osteoporosis: Real-world data mining using a multi-methodological approach. **International Journal of Medical Sciences**, v. 17, n. 4, p. 471–479, 2020.

YÜZÜGÜLLÜ, B.; GULSAHI, A.; IMIRZALIOĞLU, P. Radiomorphometric indices and their relation to alveolar bone loss in completely edentulous Turkish patients: A retrospective study. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 101, n. 3, p. 160–165, 2009.

ZHANG, Y.; FENG, B. Systematic review and meta-analysis for the association of bone mineral density and osteoporosis/osteopenia with vascular calcification in women. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 20, n. 2, p. 154–160, 2017.

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP

<p>UFBA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA &amp; HUPES/UFBA</p>	
--	---

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL EM PESSOAS COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES: ESTUDO TRANSVERSAL

**Pesquisador:** Viviane Almeida Samento

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40391420.7.0000.0049

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.456.476

#### Apresentação do Projeto:

##### INFORMAÇÕES RETIRADAS DO PROTOCOLO APRESENTADO PELA PESQUISADORA

O grupo teste será composto por exames de TC de face e/ou mandíbula de pessoas com doenças cardiovasculares em tratamento no HUPES, que tenham sido encaminhadas para atendimento odontológico no Serviço de Odontologia do HUPES, e que tenham realizado exame de TC por

indicação clínica como parte da rotina assistencial. Desta forma não haverá exposição desnecessária do paciente aos raios X. O grupo controle será composto por exames de TC de face e/ou mandíbula de pacientes em atendimento no Serviço de Odontologia, sem doença cardiovascular, hematológica ou óssea, realizados como parte da rotina assistencial, que serão pareados por sexo e idade (+ 5 anos), na proporção de 1:1. Os participantes do estudo atendidos prospectivamente serão questionados sobre sua participação neste estudo, e caso concordem, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) elaborado para este fim. No caso de exames de TC de face já realizados que se enquadrem nos critérios de inclusão, os pacientes serão convidados a participar do estudo nas avaliações periódicas no Serviço de Odontologia e também, caso concordem, assinarão o TCLE. Para aqueles pacientes que não retomem para reavaliação e não tenham sido localizados para reagendamento no Serviço, será solicitada dispensa de TCLE. As imagens serão avaliadas por dois examinadores, duas vezes, com um

<b>Endereço:</b> Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar			
<b>Bairro:</b> Canela	<b>Município:</b> SALVADOR	<b>CEP:</b> 40.110-060	
<b>UF:</b> BA			
<b>Telefone:</b> (71)3283-8043	<b>Fax:</b> (71)3283-8140	<b>E-mail:</b> cep.hupes@ebzerh.gov.br	

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA e HUPES/UFBA



Continuação do Protocolo: 4.456.478

Intervalo de pelo menos uma semana entre as avaliações. As avaliações serão realizadas em monitor com resolução SuperVGA, em ambiente escurecido e silencioso e os exames serão salvos sob código específico, a fim de evitar a identificação dos pacientes. Os exames selecionados serão arquivados em mídia eletrônica no

formato DICOM (Digital Imaging and Communications In Medicine) e abertos no programa RadiAnt® para exportação da sequência de cortes com janela óssea, que compreenda a área

de interesse deste estudo. Em seguida essa sequência será aberta no programa MeVisLab®, no qual os múltiplos arquivos serão agrupados em único arquivo, e depois no programa 3D to CTAn® para conversão do arquivo DICOM em bmp, que será arquivado para posterior análise. Os

arquivos DICOM em seguida serão abertos no Programa DentalConverter® (BioParts, Brasília, Brasil) e convertidos no formato bpt. Depois, esses arquivos serão abertos no Programa DentalSilice® (BioParts, Brasília, Brasil) para edição da curva panorâmica de forma padronizada. Os arquivos resultantes serão salvos para posterior análise. Os arquivos bpt, anteriormente preparados, serão abertos no Programa DentalSilice®. As reformatações panorâmicas serão inicialmente avaliadas com uma espessura de 25 mm, nas quais a presença e extensão da lesão de cárie será avaliada, assim como a presença de lesão periapical e nível ósseo periodontal. Após pelo menos uma semana, as mesmas avaliações serão realizadas, tendo-se ajustado a espessura das reformatações panorâmicas para 1,0 mm. As reformatações poderão ser visualizadas desde a região mais vestibular até a mais lingual da mandíbula, utilizando-se a barra de rolagem lateral. Os dados serão anotados em planilhas específicas. Os arquivos bpt, anteriormente preparados, serão abertos no Programa DentalSilice®. A curva panorâmica será exibida com espessura de 25 mm.

Serão mensurados a LCM na região mental, o IROAM e o IPM. No programa CTAn® (Skyscan, Konitch, Bélgica) serão abertos os arquivos bmp salvos, e neles será selecionada uma região do corpo mandibular, bilateralmente, com aproximadamente 5 cm a partir do forame mental em sentido distal, estendendo-se por toda a largura mandibular sem incluir as corticais vestibular e lingual. Serão aplicados filtros do próprio software para delinear o trabeculado ósseo e calculados 18 parâmetros da microestrutura óssea. Ainda no Programa DentalSilice®, os cortes axiais do exame serão percorridos, utilizando-se a barra de rolagem lateral, para avaliação da presença de ateromas calcificados em toda a extensão crânio-caudal do exame. Os dados serão anotados em planilhas.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA e HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 4.456.476

**Objetivo da Pesquisa:**

OBJETIVOS RETIRADOS NA INTEGRAL CONFORME DESCRITOS NO PROTOCOLO APRESENTADO

**Objetivo Primário:**

Avaliar a condição bucal e a densidade óssea mandibular, em exames de TC de pessoas com doenças cardiovasculares.

**Objetivo Secundário:**

Este estudo terá como objetivos específicos:

- Avaliar a presença de lesão de cárie e sua extensão;
- Determinar a frequência de lesão periapical e o nível ósseo periodontal;
- Comparar a detecção dessas alterações em diferentes espessuras das reconstruções panorâmicas;
- Pesquisar a presença de ateromas calcificados nas regiões cervical e submandibular;
- Estimar os Índices Largura da Cortical Mandibular (LCM), Índice de Reabsorção Alveolar Mandibular (IROAM) e Índice Panorâmico Mandibular (IPM), no osso mandibular;
- Avaliar 18 diferentes parâmetros da microestrutura do osso trabecular mandibular;
- Relacionar os achados com a idade e o sexo do paciente; diagnóstico e tratamento realizado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

RISCOS E BENEFÍCIOS CITADOS PELO PESQUISADOR EM PROTOCOLO APRESENTADO:

**Riscos:**

A metodologia proposta para esse estudo apresenta o risco de perda de confidencialidade dos dados coletados. Todavia, a manutenção das informações em um único computador, desconectado da internet e com acesso restrito à equipe de pesquisadores minimizarão esse risco.

**Benefícios:**

Os resultados obtidos não implicarão em benefícios diretos aos participantes do estudo, porém permitirão conhecer o padrão ósseo mandibular de pessoas com desordens cardiovasculares que

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@etssem.gov.br

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 4.438.676

podirão contribuir para o diagnóstico precoce de outras pessoas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo transversal, observacional, Solicita dispensa de TCLE em situação específica e apresenta TCLE para aplicação aos demais.

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

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

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

Trata-se de parecer em resposta as pendências apontadas no parecer nº 4.439.162. A análise das respostas às pendências identificadas em parecer anterior são relatadas a seguir:

1 - Conforme critérios de inclusão os participantes serão maiores de 17 anos de idade, entretanto não foi identificado termo de assentimento para análise deste CEP, para que seja aplicado aos participantes menores de 18 anos. Solicitamos inclusão visando atender o item II.24 da referida resolução;

PENDÊNCIA ATENDIDA. Pesquisadora ajustou critério de inclusão para participantes maiores de 18 anos.

Após a análise com vista a Resolução 466/12 CNS e cumprimento das pendências listadas no parecer anteriormente citado, o CEP/HUPES considera o projeto como APROVADO para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos participantes, respeitando os princípios da autonomia, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar			
Bairro: Canela		CEP: 40.110-060	
UF: BA	Município: SALVADOR		
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140	E-mail: cep.hupes@ebserrn.gov.br	

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer 4.456.478

Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_844556.pdf	05/12/2020 12:47:37		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	05/12/2020 12:47:17	Viviane Almeida Sarmiento	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	21/11/2020 18:02:50	Viviane Almeida Sarmiento	Aceito
Outros	Lattes_Patricia_Leite_Ribeiro.pdf	07/11/2020 13:46:19	Viviane Almeida Sarmiento	Aceito
Outros	Lattes_Viviane_Sarmiento.pdf	07/11/2020 13:45:28	Viviane Almeida Sarmiento	Aceito
Outros	Lattes_Liliane_Lins_Kusterer.pdf	07/11/2020 13:45:12	Viviane Almeida Sarmiento	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-6140 E-mail: cep.hupes@ebserrn.gov.br



UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA e HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 4.456.478

Outros	Equipe_Detalhada.pdf	07/11/2020 13:42:59	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
Outros	Fomulario_da_coleta_de_dados.pdf	07/11/2020 13:42:46	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
Declaração de concordância	Carta_anuencia_assinada.pdf	07/11/2020 13:42:25	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_para_utilizaca o_dados_prontuarios.pdf	07/11/2020 13:42:08	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_do_Pesquisad or_Responsavel.pdf	07/11/2020 13:41:52	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Dispenza_de_TCLE.pdf	07/11/2020 13:41:35	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP.pdf	07/11/2020 13:41:19	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_Encaminhamento_Projeto_ao _CEP.pdf	07/11/2020 13:41:03	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	07/11/2020 13:40:18	Viviane Almeida Sarmento	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	07/11/2020 13:40:01	Viviane Almeida Sarmento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 11 de Dezembro de 2020

Assinado por:  
Pablo de Moura Santos  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@ufesb.br

## ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

Título do Estudo: **CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL EM PESSOAS COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES – ESTUDO TRANSVERSAL**

Pesquisador Responsável: **Viviane Almeida Sarmiento**

---

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o(a) senhor(a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecer sua dúvida.

O objetivo deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre a pesquisa e solicitar a sua permissão para participar dela.

Esta pesquisa vai avaliar a situação de seus dentes, gengivas, boca e osso mandibular, em exames de tomografia computadorizada de pessoas com doenças no coração ou nos vasos sanguíneos, para tentar compreender se os problemas na boca podem interferir nos problemas do coração e dos vasos sanguíneos e vice-versa.

Se o(a) Sr(a), aceitar participar da pesquisa, estará apenas autorizando que os pesquisadores avaliem o exame de tomografia computadorizada da face que você já fez e os dados do seu prontuário médico no hospital.

Toda pesquisa com seres humanos envolve algum tipo de risco. No nosso estudo, os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa inclui a perda de sigilo das informações. Todavia, a manutenção das informações em um único computador, desconectados de redes de internet e com acesso restrito à equipe de pesquisadores minimizarão esse risco.

Contudo, esta pesquisa também pode trazer benefícios. Os possíveis benefícios resultantes da participação na pesquisa não irão beneficiar diretamente os participantes do estudo, porém permitirão conhecer a possível relação entre doenças da boca e do coração ou vasos sanguíneos que poderá ser útil no diagnóstico futuro de outras pessoas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o(a) Sr(a), decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento durante a pesquisa, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

---

Rubrica do pesquisador

Página 1 de 3

---

Rubrica do participante/responsável

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e o(a) Sr(a). não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Eventuais despesas serão pagas pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra algum problema ou dano com o(a) Sr(a)., resultante de sua participação na pesquisa, o(a) Sr(a). receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Solicitamos também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto, bem como em todas fases da pesquisa.

É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, bem como é garantido ao(à) Sr(a). o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre a pesquisa, enfim, tudo o que o(a) Sr.(a) queira saber antes, durante e depois da sua participação, na pesquisa.

Caso o(a) Sr(a). tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Viviane Almeida Samento, pelo telefone 71 3283-8372, ou pelo endereço Serviço de odontologia no 2º andar, ala azul do Ambulatório Professor Magalhães Neto, pelo turno da manhã das sextas-feiras e/ou pelo e-mail (viviane.samento@gmail.com), ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUPES- COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA; HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA. Endereço: Rua Dr. Augusto Viana, S/n - Canela, SALVADOR (BA) - CEP: 4011060; FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma do(a) Sr(a). e a outra para os pesquisadores.

#### Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado: **CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL EM PACIENTES CARDIOPATAS – ESTUDO TRANSVERSAL.**

_____ Nome do participante ou responsável	Data: ____/____/____
_____ Assinatura do participante ou responsável	

Eu, Viviane Almeida Samento, declaro cumprir as exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4, da Resolução nº 466/2012 MS.

_____ Assinatura e carimbo do Investigador	Data: ____/____/____
---	----------------------

## ANEXO C – TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA- CEP/HUPES  
Rua Augusto Viana, s/n – Canela cep – 40110-060 – Salvador – BA  
Tel.: (71) 3283-8043 Fax.: (71) 3283-8243  
cep.hupes@gmail.com

Salvador, 02 de novembro de 2020

Ilmº Dr. Pablo De Moura Santos  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos- UFBA

Título do Projeto: **CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL EM PESSOAS COM DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES – ESTUDO TRANSVERSAL**

Pesquisador responsável: Viviane Almeida Sarmento

Assunto: Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, Viviane Almeida Sarmento, pesquisador responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: “**CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL EM PESSOAS COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES – ESTUDO TRANSVERSAL**” a ser conduzido no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, por este termo, solicito ao Comitê de Ética desta instituição a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para aqueles pacientes que já tenham realizado exame de tomografia computadorizada de face e/ou mandíbula como parte da rotina assistencial, exame este que se enquadre nos critérios de inclusão da pesquisa, e após tentativa de contato para reconsulta no Serviço de Odontologia não tenham sido localizados. Ressaltamos que não será necessária uma nova exposição à radiação X do paciente, pois o exame já foi realizado, e que o mesmo não será submetido a qualquer tipo de entrevista, exame ou intervenção.

Comprometo-me a preservar a privacidade dos sujeitos de pesquisa, garantindo que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, e que as informações divulgadas, de maneira nenhuma identificarão o sujeito de pesquisa.

Atenciosamente,

Viviane Almeida Sarmento  
Pesquisador Responsável