



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

HUGO GAÊTA ARAUJO

**CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM
INDICAÇÃO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA E EM RISCO PARA OSTEONECROSE
DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS**

**RADIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF ONCOLOGIC PATIENTS INDICATED
FOR TOOTH EXTRACTION AND AT RISK FOR MEDICATION-RELATED
OSTEONECROSIS OF THE JAWS**

Piracicaba
2020

HUGO GAÊTA ARAUJO

**CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM
INDICAÇÃO DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA E EM RISCO PARA OSTEONECROSE
DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS**

**RADIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF ONCOLOGIC PATIENTS INDICATED
FOR TOOTH EXTRACTION AND AT RISK FOR MEDICATION-RELATED
OSTEONECROSIS OF THE JAWS**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Radiologia Odontológica, área de Radiologia Odontológica.

Thesis presented to the Piracicaba Dental School of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Oral Radiology, in Oral Radiology area.

Orientador: Prof. Dr. Christiano de Oliveira Santos

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO HUGO GAÊTA ARAUJO E
ORIENTADA PELO PROF. DR. CHRISTIANO
DE OLIVEIRA SANTOS.

Piracicaba
2020

Agência de fomento: CAPES/PrInt, processo nº 88887.364874/2019-00

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

G22c Gaêta-Araujo, Hugo, 1991-
Características radiográficas em pacientes oncológicos com indicação de extração dentária e em risco para osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos / Hugo Gaêta Araujo. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Christiano de Oliveira Santos.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Denosumab. 2. Dentes - Extração. 3. Câncer. 4. Osteonecrose. 5. Osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos. I. Oliveira-Santos, Christiano de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Radiographic characteristics of oncologic patients indicated for tooth extraction and at risk for medication-related osteonecrosis of the jaw

Palavras-chave em inglês:

Denosumab

Teeth - Extraction

Cancer

Osteonecrosis

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw

Área de concentração: Radiologia Odontológica

Titulação: Doutor em Radiologia Odontológica

Banca examinadora:

Christiano de Oliveira Santos [Orientador]

Iêda Margarida Crusoé Rocha Rebello

Leandro Dorigan de Macedo

Deborah Queiroz de Freitas França

Matheus Lima de Oliveira

Data de defesa: 16-12-2020

Programa de Pós-Graduação: Radiologia Odontológica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-5087-5022>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1652639775122637>

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 16 de dezembro de 2020, considerou o candidato HUGO GAÊTA ARAUJO aprovado.

PROF. DR. CHRISTIANO DE OLIVEIRA SANTOS

PROF^a. DR^a. IÊDA MARGARIDA CRUSOÉ ROCHA REBELLO

PROF. DR. LEANDRO DORIGAN DE MACEDO

PROF^a. DR^a. DEBORAH QUEIROZ DE FREITAS FRANÇA

PROF. DR. MATHEUS LIMA DE OLIVEIRA

A Ata da defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese a minha avó Romilda, que nos deixou nesse ano de 2020, vítima do corona vírus. Estará para sempre em nossos corações.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, e auxílio financeiro do programa CAPES/PrInt (processo nº 88887.364874/2019-00).

A Universidade Estadual de Campinas, em nome do Reitor Marcelo Knobel.

A Faculdade de Odontologia de Piracicaba, em nome do Diretor Francisco Haiter Neto.

A Coordenadoria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, em nome da Profa. Dra. Karina Gonzales Silvério Ruiz.

Ao Programa de Pós-Graduação em Radiologia Odontológica e todos os professores da Radiologia Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba: Prof. Dr. Francisco Haiter Neto, Profa. Dra. Deborah Queiroz de Freitas França e Prof. Dr. Matheus Lima de Oliveira. O brilhantismo dos alunos desse programa é reflexo do trabalho, esforço e dedicação de vocês. Agradeço por terem me acolhido e impulsionado meu crescimento nesses 5 anos que estive por aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Christiano de Oliveira Santos, que me acolheu desde a graduação, passando por monitoria, iniciação científica, projeto de extensão, mestrado, doutorado... e não vai parar por aí. Sua parceria foi essencial para que eu conseguisse despertar meu potencial e sempre será uma fonte de inspiração para que eu consiga ser um amigo/pessoa/professor/pesquisador melhor. Sou muito grato por tudo e pela nossa amizade construída ao longo desses anos.

A todo o pessoal da Katholieke Universiteit (KU) Leuven, que proporcionaram a melhor experiência da minha vida, de uma maneira ao mesmo tempo leve e intensa. Muito obrigado Profa. Reinhilde Jacobs por todo o acolhimento e sabedoria compartilhada. Aos grandes amigos Karla de Faria Vasconcelos (e família) e André Ferreira Leite (e família), por estarem sempre presentes, sorrindo e fazendo o dia ser mais alegre e divertido. A todos aqueles que encontrei no departamento OMFS-IMPATh e dividimos experiências culturais e construímos grandes amizades: Catalina, Fei, Qing, Pierre, Tamara, Marta e Denise. Obrigado por todos os momentos.

Aos membros titulares e suplentes da minha banca de defesa Profa. Dra. Deborah Queiroz de Freitas França, Prof. Dr. Matheus Lima de Oliveira, Profa. Dra. Iêda Margarida Crusoé Rocha Rebello, Prof. Dr. Leandro Dorigan de Macedo, Prof. Dr. Sergio Lins de Azevedo Vaz, Prof. Dr. Alan Grupioni Lourenço e Prof. Dr. Gustavo Machado Santaella.

Aos membros da minha banca de qualificação. Profa. Dra. Ana Carolina Fragoso Motta, Prof. Dr. Eduardo Rodrigues Fregnani, Profa. Dra. Maria Augusta Visconti Rocha Pinto.

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Coordenadoria de Pós-Graduação e aos funcionários da Radiologia Odontológica, Lu, Ayrton, Sarah, Wal e Fer.

A todos os alunos de pós-graduação em Radiologia Odontológica. Todos aqueles que tive a oportunidade e o prazer de conviver, mesmo que por pouco tempo pois estavam indo quando eu estava chegando, ou que estão chegando enquanto estou indo. A vida na pós-graduação muda muito rápido, todo ano, com pessoas queridas indo embora e pessoas novas chegando. Todas as pessoas que encontramos nesse caminho tem o potencial de despertar ou modificar algo em nós. Esse período de pós-graduação foi o maior (des)construtor da minha personalidade, maneira de pensar e agir. E tudo isso graças a vocês que permitiram que eu compartilhasse partes de mim com vocês e que compartilharam partes de vocês comigo. Agradeço a todos de coração, e sempre vou lembrar com muito carinho de vocês.

Aos amigos batataenses, que sempre me fazem sentir como se nada tivesse mudado quando nos encontramos, por maior que seja o tempo que não nos vemos.

Ao Vinícius Escorsio Silva, meu companheiro de vida e parte essencial da minha força e determinação em conseguir atingir todos os meus objetivos.

E principalmente à minha família, meu suporte e amor maior.

RESUMO

Algumas condições sistêmicas afetam o processo de remodelação óssea favorecendo a atividade osteoclástica e, portanto, são caracterizadas por uma perda óssea excessiva. Dentre elas podemos citar osteoporose, doença de Paget, e tumores metastáticos ou hipercalcemia associada a tumores malignos. Drogas antirreabsortivas atuam na supressão da atividade osteoclástica (reabsorção óssea) e são indicadas para o tratamento destes pacientes. Entretanto, o uso de drogas antirreabsortivas tem sido relacionado a um efeito colateral severo caracterizado por necrose óssea, conhecido por osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONMIM). Até o presente momento, a literatura aponta para uma grande dificuldade clínica em determinar uma distinção efetiva entre características imaginológicas precoces associadas ao desenvolvimento desta condição. Portanto, a identificação das características radiográficas que podem servir como fatores preditores de ONMIM, e as condições associadas ao seu desenvolvimento, são relevantes para diagnóstico e tratamento precoces. Desta maneira, o objetivo do presente estudo foi comparar os preditores radiográficos de ONMIM em locais de extração dentária, em pacientes oncológicos sob terapia antirreabsortiva. Quarenta e um pacientes oncológicos submetidos a tratamento com droga antirreabsortiva, com história de extração dentária visualizada por imagem panorâmica, foram incluídos retrospectivamente neste estudo. Foram selecionados como controles (n=57) pacientes saudáveis com imagens panorâmicas disponíveis, com idade, sexo e dentes extraídos pareados com os pacientes oncológicos. Um total de 288 sítios de extração foram avaliados independentemente por dois radiologistas orais, com avaliação de oito características radiográficas distintas. As características radiográficas dos locais de extração foram anotadas para permitir a comparação entre e dentre indivíduos, em relação à cicatrização e ao desenvolvimento da osteonecrose. A associação entre os achados radiográficos, condição dentária e ONMIM também foi testada. O nível de significância foi fixado em 5%. Os pacientes sob tratamento com drogas antirreabsortivas apresentaram aumento do espaço do ligamento periodontal, espessamento da lâmina dura, padrão ósseo esclerótico, perda óssea horizontal e radiolucência periapical com reação óssea ($p \leq 0.05$). O desenvolvimento de ONMIM foi associado à alteração do padrão ósseo, perda óssea angular, envolvimento da furca e tratamento endodôntico insatisfatório ($p \leq 0.05$). Também foi encontrada associação entre ONMIM e a condição dentária, especialmente as lesões periapicais e ocorrência concomitante de doenças endodônticas e periodontais ($p \leq 0.05$). Em conclusão, os preditores radiográficos de desenvolvimento de ONMIM em sítios de extração incluem padrão ósseo heterogêneo, perda óssea angular e

envolvimento de furca. Os locais de extração com alterações ósseas subjacentes relacionadas às doenças periapicais e periodontais são mais propensos ao desenvolvimento de ONMIM.

Palavras-chave: Denosumab. Extração dentária. Neoplasia. Osteonecrose. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos.

ABSTRACT

Some systemic conditions affect the process of bone remodeling favoring osteoclastic activity and, therefore, are characterized by excessive bone loss. Among them we can mention osteoporosis, Paget's disease, metastatic tumors, and hypercalcemia associated to malignant tumors. Antiresorptive drugs act on the suppression of osteoclastic activity (bone resorption) and are indicated for the treatment of these patients. However, the use of antiresorptive drugs has been related to a severe side effect characterized by bone necrosis, known as medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). To date, the literature points to a great difficulty in determining an effective distinction between early imaging characteristics associated with the development of this condition, and without tangible clinical application. Therefore, the identification of radiographic characteristics that can serve as predictors of MRONJ, and the conditions associated with its development, are relevant for early diagnosis and treatment. Thus, the aim of the present study was to compare radiographic predictors of MRONJ in dental extraction sites of oncologic patients under antiresorptive therapy. Forty-one oncologic patients undergoing intravenous antiresorptive treatment, with history of dental extraction visualized by panoramic imaging were retrospectively included in this study. Age-, gender-, and extracted tooth-matching healthy patients with panoramic imaging were selected as controls (n=57). A total of 288 extraction sites were independently evaluated by two oral and maxillofacial radiologists with assessment of eight distinct radiographic features. Radiographic features of extraction sites were noted to allow comparison between and within subjects, regarding healing and osteonecrosis development. The association between radiographic findings, underlying dental disease and MRONJ was also tested. The level of significance was set at 5%. Patients under antiresorptive presented widening of the periodontal ligament space, thickening of lamina dura, sclerotic bone pattern, horizontal bone loss and periapical radiolucency with bone reaction ($p \leq 0.05$). MRONJ development was associated with altered bone pattern, angular bone loss, furcation involvement and unsatisfactory endodontic treatment ($p \leq 0.05$). Also, association between MRONJ and previous dental disease was found, especially for periapical lesions and conjunction of endodontic and periodontal diseases ($p \leq 0.05$). In conclusion, radiographic predictors of further development on MRONJ in extraction sites include heterogeneous bone pattern, angular bone loss and furcation involvement. Extraction sites with underlying bony changes related to periapical and periodontal disease are more prone to development of MRONJ.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Denosumab. Neoplasms. Osteonecrosis. Tooth Extraction.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ONMIM: Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos.

TAR: Terapia antirreabsortiva.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 ARTIGO: Why do some extraction sites develop medication-related osteonecrosis of the jaw and others do not? A within-patient study assessing radiographic predictors	19
3 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES 1 – Metodologia detalhada	47
ANEXOS	
Anexo 1 – Aceite para publicação	52
Anexo 2 – Relatório de originalidade (Turnitin)	53
Anexo 3 – Aprovação do comitê de ética em pesquisa FOP-UNICAMP	54
Anexo 4 – Aprovação do comitê de ética em pesquisa KU-LEUVEN	66

1 INTRODUÇÃO

O osso é um tecido vivo que apresenta constante remodelação. Esse mecanismo de remodelação óssea responde a diversos fatores, como por exemplo estresse mecânico, fatores nutricionais e hormonais (Jonasson et al., 2018). Participam desse processo de remodelação óssea os osteócitos, osteoclastos responsáveis pela reabsorção óssea e osteoblastos responsáveis pela formação óssea (Chang et al., 2018; Jonasson et al., 2018).

Algumas condições sistêmicas afetam o processo de remodelação óssea favorecendo a atividade osteoclástica e, portanto, são caracterizadas por uma perda óssea excessiva, como por exemplo osteoporose, doença de Paget, e tumores metastáticos ou hipercalcemia associada a tumores malignos (George et al., 2018; Dutra et al., 2019). Devido a esta alteração da remodelação óssea, tais pacientes podem apresentar eventos ósseos indesejáveis, como por exemplo, dor, fraturas patológicas, compressão da medula óssea e hipercalcemia (Menshawy et al., 2018; Limones et al., 2020). A ocorrência destes eventos aumenta a morbidade, afetam negativamente aspectos da vida como o trabalho e a vida social, resultam em redução na qualidade de vida, aumento do tempo de internação em hospitais e gastos com a saúde (Otto et al., 2018; Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Drogas antirreabsortivas atuam na supressão da atividade osteoclástica (reabsorção óssea) e são indicadas para evitar estes eventos ósseos indesejáveis nestes pacientes (Menshawy et al., 2018; Kuroshima et al., 2019). Dentre as drogas antirreabsortivas, pode-se destacar duas classes que são mais comumente utilizadas: os bisfosfonatos e anticorpos monoclonais.

Os bisfosfonatos são análogos de pirofosfatos inorgânicos que se ligam a hidroxiapatita e são responsáveis pela inativação da reabsorção mediada por osteoclastos (Menshawy et al., 2018). Podem ser classificados em nitrogenados ou não-nitrogenados, sendo o primeiro grupo mais potente em relação ao segundo (George et al., 2018). Os bisfosfonatos nitrogenados atuam através da inibição de enzimas do ciclo do mevalonato em osteoclastos, induzindo a apoptose dessas células. Já os bisfosfonatos não-nitrogenados geram análogos tóxicos da adenosina trifosfato que faz com que se perca a função mitocondrial e consequente perda de produção de energia dos osteoclastos (Chang et al., 2018).

A diferenciação das células precursoras em osteoclastos é dependente da expressão do receptor transmembrana ativador do fator nuclear kappa B (RANK) dessas células e ligação com seu ligante (RANKL), que é uma proteína secretada por células da medula óssea,

osteoblastos e células T e B (Baron et al., 2011). O denosumab é um anticorpo monoclonal humano, da subclasse IgG2, que apresenta afinidade pelo RANKL. Ao se ligar ao RANKL, o denosumab evita sua ligação a receptores RANK de células precursoras dos osteoclastos. Portanto, esse agente é responsável pela prevenção da diferenciação de células progenitoras em osteoclastos, além de inibir a maturação, função e sobrevivência dos osteoclastos (Thosani and Hu, 2015; Chang et al., 2018).

Os bisfosfonatos se ligam ao tecido ósseo e inibem a atividade osteoclástica ao serem absorvidos pelos osteoclastos, já o denosumab evita a ligação RANK-RANKL destas células, fator responsável por sua ativação. Portanto, apesar de ambos suprimirem a atividade osteoclástica, a principal diferença entre os mecanismos de ação dessas drogas antirreabsortivas é que enquanto os bisfosfonatos precisam ser internalizados para agirem sobre os osteoclastos, o denosumab tem capacidade de atuar no ambiente extracelular (Baron et al., 2011).

Ambas as drogas antirreabsortivas são prescritas para o tratamento dos pacientes supracitados. Pacientes oncológicos recebem maiores doses de bisfosfonato e/ou denosumab (com aplicação subcutânea ou intravenosa) comparados aos pacientes tratados para osteoporose, com intuito de reduzir hipercalcemia, eventos ósseos indesejáveis relacionados a metástases ósseas, e controle de lesões líticas causadas por mieloma múltiplo (Ruggiero et al., 2014; Otto et al., 2018). Tem sido demonstrado um atraso e menor ocorrência de eventos ósseos indesejáveis nos pacientes oncológicos, além da redução de dor e melhora na qualidade de vida de pacientes com metástase óssea e pacientes com mieloma múltiplo, portanto essas drogas tornam-se partes essenciais e indispensáveis da terapia oncológica (Menshawy et al., 2018; Kuroshima et al., 2019; Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Entretanto, o uso de drogas antirreabsortivas tem sido relacionado a um efeito colateral severo caracterizado por necrose óssea, conhecido por osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONMIM) (Chang et al., 2018). O primeiro relato de ONMIM foi feito por Marx (2003), em 36 pacientes que faziam uso de pamidronato ou alendronato para tratamento de hipercalcemia relacionada a tumores metastáticos, mieloma múltiplo e um caso de osteoporose. Desde então, uma crescente quantidade de relatos e pesquisas acerca de ONMIM têm sido realizadas a fim de esclarecer todos os aspectos relacionados a essa condição patológica, como incidência, fatores de risco, fatores desencadeadores e etiopatogenia.

Para considerar a frequência dos casos de ONMIM, cinco principais fatores devem ser observados: o motivo da indicação da terapia (paciente osteoporóticos ou oncológicos), o tipo de medicamento empregado (bisfosfonatos ou denosumab), o regime de aplicação (baixa dose ou alta dose), frequência de aplicação e a dose cumulativa. A prevalência de ONMIM em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos orais (baixa dose) para tratamento de osteoporose tem sido relatada entre 0,001 a 0,04%, enquanto para aqueles que fazem aplicações intravenosas de bisfosfonatos (alta dose), a prevalência sobe para uma faixa entre 0,001 e 0,3% (Khan et al., 2015; Kuroshima et al., 2019). Considerando-se a prevalência em pacientes oncológicos, que fazem uso intravenoso de bisfosfonatos ou subcutâneo de denosumab (ambos em altas doses), esses valores estão entre 0,5 e 5% (Nicolatou-Galitis et al., 2019). É importante ressaltar, que 90% dos casos de ONMIM ocorrem em pacientes oncológicos que fazem tratamento com altas doses de bisfosfonatos ou denosumab (Khan et al., 2015; Nicolatou-Galitis et al., 2019). Dessa maneira, pode-se considerar esse grupo de pacientes como mais crítico no que concerne o desenvolvimento de ONMIM.

Além da doença primária, tipo de medicamento, dose e tempo cumulativo de exposição representarem fatores de risco, outras características dos pacientes podem estar associadas a um maior risco de desenvolver ONMIM, dentre elas: idade, uso de corticosteroides, quimioterapia e outras comorbidades sistêmicas ou locais, como diabetes e infecções dentárias, respectivamente (Otto et al., 2018; Kuroshima et al., 2019; Nicolatou-Galitis et al., 2019). Aproximadamente dois terços dos casos de ONMIM estão associados à extração dentária prévia (Otto et al., 2018). Portanto, além dos fatores de risco, pode-se indicar fatores desencadeadores para o acometimento da necrose, uma vez que além da extração dentária, a ONMIM pode ser precedida por outras cirurgias orais, colocação de implantes, próteses mal adaptadas que traumatizam o tecido gengival, e em alguns casos é considerada de causa espontânea (Kuroshima et al., 2019).

Frente a esses diversos fatores acerca da ONMIM, se faz importante que os cirurgiões-dentistas sejam capazes de realizar o reconhecimento e diagnóstico dessa patologia. Normalmente, a sintomatologia relatada envolve dor e sinais de inflamação e infecção, e no diagnóstico diferencial deve-se considerar alveolite, sinusite, doenças periodontais, doenças periapicais, odontalgia, neuralgia, doenças malignas e osteomielite crônica esclerosante (Nicolatou-Galitis et al., 2019; Schiodt et al., 2019). De acordo com a classificação mais amplamente aceita, proposta pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon* (AAOMS) (Ruggiero et al., 2014), a ONMIM é diagnosticada quando o paciente já fez ou faz

uso de drogas antirreabsortivas (ou antiangiogênicos), apresenta tecido ósseo necrótico exposto ou presença de fistulas (intra ou extraoral) que permitam sondagem do osso, persistente por mais de 8 semanas, e sem histórico de radioterapia da cavidade oral ou doença metastática na maxila e/ou mandíbula. Adicionalmente, a AAOMS propõe o estadiamento dos pacientes em: pacientes em risco, estágios 0, 1, 2 e 3 (Ruggiero et al., 2014).

Pacientes em risco compreendem todos os que fazem uso de medicamento antirreabsortivo e que não apresentam osso necrótico aparente e se mantêm assintomáticos. O estágio 0, também denotado como variante não-exposta, se refere àqueles pacientes com sintomatologia não específica (p. ex. odontalgia sem causa odontogênica), sem evidência clínica de necrose óssea (p. ex. fístula periapical ou periodontal sem necrose pulpar), e achados radiográficos (p. ex. perda óssea não relacionada com doença periodontal). Os estágios 1, 2 e 3 são caracterizados pela exposição do osso necrótico à cavidade bucal, podendo ser assintomáticos (estágio 1), com evidência de infecção (estágio 2) ou com evidência de infecção e extensão além do osso alveolar, fratura patológica e fístula extraoral (estágio 3) (Ruggiero et al., 2014).

Os sinais radiográficos da ONMIM não são específicos e incluem áreas de esclerose óssea, áreas osteólise óssea, espessamento da cortical alveolar, mudanças no padrão das trabéculas ósseas, alterações na remodelação óssea (p. ex. manutenção do alvéolo dentário pós-extração), lesão periapical com osteíte condensante, aumento do espaço do ligamento periodontal, espessamento da cortical do canal da mandíbula, perda óssea alveolar (não relacionada a doença periodontal), espessamento da cortical inferior da mandíbula, sequestro ósseo e reação periosteal (Devlin et al., 2018; Dutra et al., 2019; Moreno-Rabié et al., 2020). Entretanto, para a classificação e estadiamento das lesões, os sinais radiográficos são considerados adjuvantes e não determinantes, podendo então ocorrer sub-diagnóstico da ONMIM ou até mesmo diagnóstico tardio, até que haja manifestação clínica da doença (Schiodt et al., 2019).

A literatura traz uma gama de estudos voltados para a determinação das características das lesões osteonecroticas em exames de imagem, incluindo a tentativa de classificar o estágio dessas lesões de acordo com os aspectos imaginológicos subjetivos e objetivos (Olutayo et al., 2010; Wilde et al., 2012; Bagan et al., 2015; Guo et al., 2016; Tohashi et al., 2016; Şahin et al., 2019). Contudo, o maior desafio é a identificação precoce da ONMIM e estudos imaginológicos têm se voltado para a detecção de sinais iniciais de alterações ósseas que indiquem o

desenvolvimento da necrose óssea (Devlin et al., 2018; Moreno-Rabié et al., 2020) ou exposição óssea (Soundia et al., 2018). Entretanto, até o presente momento, há uma grande dificuldade em determinar uma distinção efetiva entre características imaginológicas precoces associadas ao desenvolvimento desta condição, e sem aplicação clínica determinante. Além disso, permanece desconhecido quando as alterações ósseas podem se tornar irreversíveis ou suscetíveis à necrose e se as modalidades de imagem atuais podem identificar tais alterações precoces (Vilarinho et al., 2017). Portanto, a identificação das características radiográficas que podem servir como preditores de ONMIM, e as condições associadas ao seu desenvolvimento, são relevantes para diagnóstico e tratamento precoces (Klingelhöffer et al., 2016; Kim et al., 2018).

Os medicamentos antirreabsortivos desempenham um papel crucial no tratamento de pacientes oncológicos, apesar do potencial efeito colateral envolvendo a necrose óssea. Métodos fáceis, simples e acessíveis para identificação de locais mais propensos ao desenvolvimento de ONMIM nesses pacientes poderiam resultar em uma melhoria significativa de seus cuidados gerais de saúde e manejo, tratamento odontológico e reabilitação oral mais segura. Portanto, o objetivo do presente estudo foi identificar potenciais preditores radiográficos de ONMIM, comparando as características radiográficas de sítios dentários antes da extração e que desenvolveram ONMIM ou cicatrização sem intercorrências, em pacientes oncológicos sob tratamento com drogas antirreabsortivas.

2 ARTIGO

2.1 Why do some extraction sites develop medication-related osteonecrosis of the jaw and others do not? A within-patient study assessing radiographic predictors

Artigo aceito para publicação no periódico International Journal of Oral Implantology (Anexo 1 – Documento de aceite para publicação).

Hugo Gaêta-Araujo^{a,b}, André Ferreira Leite^{b,c}, Karla de Faria Vasconcelos^b, Ruxandra Coropciuc^b, Constantinus Politis^b, Reinhilde Jacobs^{b,d}, Christiano Oliveira-Santos^e

^aDivision of Oral Radiology, Department of Oral Diagnosis, School of Dentistry of Piracicaba, University of Campinas, Piracicaba, Sao Paulo, Brazil.

^bOMFS IMPATH research group, Department of Imaging and Pathology, Faculty of Medicine, University of Leuven and Oral & Maxillofacial Surgery, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium.

^cDepartment of Dentistry, Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Brazil.

^dDepartment of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

^eDepartment of Stomatology, Public Oral Health, Forensic Dentistry, Division of Oral Radiology, School of Dentistry of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

Why do some extraction sites develop medication-related osteonecrosis of the jaw and others do not? A within-patient study assessing radiographic predictors

Abstract

Aims: To compare radiographic predictors of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in dental extraction sites.

Materials and methods: Forty-one oncologic patients undergoing intravenous antiresorptive treatment, with history of dental extraction visualized by panoramic imaging were retrospectively included in this study. Age-, gender-, and extracted tooth-matching healthy patients with panoramic imaging were selected as controls ($n=57$). A total of 288 extraction sites were independently evaluated by two oral and maxillofacial radiologists with assessment of eight distinct radiographic features. Radiographic features of extraction sites were noted to allow comparison between and within subjects, regarding healing and osteonecrosis development. The association between radiographic findings, underlying dental disease and MRONJ was also tested. The level of significance was set at 5%.

Results: Patients under antiresorptive presented widening of the periodontal ligament space, thickening of lamina dura, sclerotic bone pattern, horizontal bone loss and periapical radiolucency with bone reaction ($p \leq 0.05$). MRONJ development was associated with altered bone pattern, angular bone loss, furcation involvement and unsatisfactory endodontic treatment ($p \leq 0.05$). Also, association between MRONJ and previous dental disease was found, especially for periapical lesions and conjunction of endodontic and periodontal diseases ($p \leq 0.05$).

Conclusions: Radiographic predictors of further development on MRONJ in extraction sites include heterogeneous bone pattern, angular bone loss and furcation involvement. Extraction sites with underlying bony changes related to periapical and periodontal disease are more prone to development of MRONJ.

Conflict of Interest: None.

Keywords: Denosumab; Bisphosphonates; Neoplasms; Osteonecrosis; Tooth Extraction.

Introduction

Bisphosphonates and denosumab are well-established antiresorptive drugs used as treatment for metastatic cancer and multiple myeloma, amongst other diseases.^{1,2} Despite having different action mechanisms, both medications cause rather similar bony effects by inhibition of osteoclast activity.^{3,4} The effect of antiresorptive drugs in diminishing skeletal-related events is well known and improves the quality of life in oncologic patients.^{1,5} However, these drugs may have a severe side effect causing a progressive bone destruction in the maxillofacial region known as antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaws, often more generally denoted as medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ).⁶ MRONJ is depicted as necrotic bone in the oral cavity (evident or not), possible inflammation of surrounding soft tissues and fistula formation, without healing after eight weeks of onset.^{5,7,8}

Patients are clinically diagnosed as having MRONJ if they are or have been under antiresorptive drug therapy (ADT), with exposed jawbone for more than 8 weeks, and without history of head and neck radiotherapy.⁶ Patients can be clinically classified into 4 different stages: from prodromal stage 0 (non-exposed bone) to stages 1, 2, and 3 with exposed and necrotic bone. Additionally, all patients that are in current or previous ADT are considered “at risk” for MRONJ development.⁶ A major issue concerning this MRONJ classification is that although the radiographic findings are secondary in case definition, clinical signs and symptoms may come too late or underestimate the true extent of the lesion.^{7,9–13}

Early diagnosis is one of the challenges with MRONJ, which makes imaging exams indispensable. Several studies have proven the value of imaging in early diagnosis of MRONJ.^{13,14} However, radiographic findings observed previous to MRONJ and following the onset of this condition are still not clearly defined in the literature and remain non-specific and with limited (or unclear) clinical application. Additionally, it remains unknown when bone alterations could become irreversible or susceptible for setting necrosis, and whether current imaging modalities could identify such early alterations.¹⁵ Therefore, the identification of radiographic characteristics that may serve as predictors of MRONJ, and the conditions associated with its development, are relevant for early diagnosis and treatment.^{16,17}

Clinical risk factors associated with MRONJ include the type of antiresorptive drug, drug intake regimen, time under ADT, other concomitant comorbidities, and adjunction with other drugs.⁵ Some studies have indicated periodontitis, or even inflammatory/infectious dental diseases in general, to be an important risk factor for MRONJ.^{13,18–20} Another important aspect

of the development of MRONJ is the potential triggering factors, as most of the reported lesions are associated with tooth extraction.^{1,6,12,13} In this sense, knowledge about which sites present high risk of necrosis in patients under ADT would be paramount for those seeking for oral rehabilitation with potential removal of compromised teeth.

Antiresorptive drugs play a crucial role in treatment of oncologic patients, despite the potential side effect involving bone necrosis. Easy, simple, and accessible methods for identification of sites that are more prone to the development of MRONJ in those patients could result in significant improvement to their general health care and a safer oral rehabilitation. Therefore, the aim of the present study was to identify potential radiographic predictors of MRONJ, by comparing radiographic features of dental sites before tooth extraction that further developed MRONJ or healed uneventfully.

Methods

This retrospective, longitudinal, case-control study was carried out after ethical approval (n° S63934). All procedures were in accordance with Helsinki Declaration, and following the ethical standards established by the Institutional Review Board.

Patient Selection

Clinical database of oncological patients from the department of Oral and Maxillofacial Surgery at the University Hospitals Leuven was searched to select all patients that fulfilled the following inclusion criteria: patients diagnosed with cancer, in current or with history of intravenous/subcutaneous ADT, submitted to tooth extraction during or after ADT, presenting at least one panoramic radiograph taken after starting ADT and before tooth extraction, and with clinical information regarding follow-up to verify normal healing or diagnosis of MRONJ at the extraction site. Exclusion criteria were patients under antiresorptive therapy for other primary diseases treatment (e.g., osteoporosis), with previous history of head and neck radiotherapy, unavailable extraoral imaging prior to tooth extraction, and/or incomplete medical and dental reports that did not allow to verify the development of MRONJ or normal postoperative healing. Additionally, healthy patients (i.e., without diagnosis of cancer) from the same hospital, matched on age, gender, and extracted tooth, without history of ADT, and with panoramic radiograph taken before tooth extraction were included as controls. A total of 98 patients was selected: 41 with history of intravenous/subcutaneous ADT for cancer therapy and 57 healthy controls.

Clinical Data

Clinical information was retrieved from medical and dental reports as follows: date of birth, sex, primary disease, intravenous antiresorptive agent used, time under ADT, identification of the extracted tooth, extraction reason, development of MRONJ or normal healing in up to 8 weeks postoperatively, use of antibiotic prophylaxis and antiresorptive drug holiday at least 60 days before tooth extraction, higher MRONJ stage according to the AAOMS classification,⁶ formation of bone sequestrum, and healing of the MRONJ lesion.

Imaging Examinations

Panoramic radiographs taken previously to dental extractions were exported from the hospital server in DICOM format, randomized and independently assessed by two oral and maxillofacial radiologists in a dimly-lit environment, using a high-resolution monitor (MD

Barco MDRC-2221; Barco, Kortrijk, Belgium). Prior to image assessment, a calibration session was performed to explain and show examples of all parameters to be assessed. Subsequently, a training session was done using 12 panoramic images not included in the present study, under the same interpretation conditions. The following radiographic characteristics were registered, considering the local assessment of the dental extraction sites before the procedure was carried out:

- Periodontal ligament space: normal or widened.
- Lamina dura (alveolar cortex): normal or thickened.
- Pattern of adjacent alveolar bone: normal, sclerotic, or heterogeneous (mixed radiolucent/sclerotic).
- Horizontal bone loss: absent/initial (bone loss absent or extending until cervical third of the root), or moderate/severe (extending to middle or apical thirds of the root).
- Angular bone loss: absent or present.
- Furcation involvement: absent or present.
- Pulp/endodontic treatment status: sound tooth, probable pulp compromise (i.e. extensive restoration, caries lesion or crown fracture), satisfactory endodontic treatment (i.e. homogeneous obturation extending from 0 to 2mm from the apex), or unsatisfactory endodontic treatment (non-homogenous, over- or under-obturation).
- Periapical status: normal, widened periapical periodontal ligament space or periapical radiolucency, or periapical radiolucency with adjacent sclerotic bone (condensing osteitis or diffuse sclerosing osteomyelitis).

After the evaluations, responses from observers were confronted, and cases of disagreement were discussed with a third oral and maxillofacial radiologist to reach consensus. After 15 days, 20% of the images were reassessed by all 3 observers independently to verify intra- (versus the consensus) and inter-observer reproducibility (versus each observer).

Statistical Analysis

Data was analyzed using SPSS Statistics software version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Differences were considered statistically significant when $p \leq 0.05$. Kappa test was used to calculate intraobserver agreement, and interobserver agreement.

Control group vs. ADT group

Chi-square test and Mann-Whitney U-test (for ordinal variables) were used to test the independency of radiographic characteristics of the extraction sites between control and ADT groups. The extraction sites of the ADT group were split into 2 different subgroups: MRONJ- for those sites that healed normally in up to 8 weeks, and MRONJ+ for those sites that further developed necrosis. Chi-square test (or Mann-Whitney U-test for ordinal variables) was used to test the independency of radiographic characteristics of the extraction sites between MRONJ+ and MRONJ- groups. The null hypothesis was that radiographic characteristics are independent in control and ADT extraction sites, or in MRONJ+ and MRONJ- extraction sites.

MRONJ- and MRONJ+ paired analysis (within-patient)

Eighteen ADT patients with multiple extraction sites presented both MRONJ- and MRONJ+ diagnoses. Among those patients, a paired analysis was carried out, crossing all possible combinations of MRONJ- (n=63) and MRONJ+ (n=49) sites within each patient. A total of 277 paired combinations was obtained, and their distribution among the radiographic characteristics were compared by McNemar test (dichotomous variables) and Wilcoxon signed-ranks test (categorical variables). The null hypothesis was that there was no difference in the distribution of radiographic signs between MRONJ- and MRONJ+ extraction sites within a patient.

Association between underlying dental disease, radiographic characteristics and MRONJ

Teeth were further classified according to the presence of radiographic signs of underlying dental disease: none; periodontal disease (when moderate to severe bone loss, angular bone loss or furcation involvement was present); endodontic disease (when probable pulp compromise, widened periapical periodontal ligament space, or periapical radiolucency – with or without bone reaction – was present); and periodontal + endodontic disease (when both periodontal and endodontic underlying diseases were present). Extraction sites were pooled according to their classification of underlying dental disease and compared (chi-square test) between MRONJ- and MRONJ+, within each of the following radiographic characteristics of adjacent structures: periodontal ligament space, lamina dura, and bone pattern. The null hypothesis was that underlying dental disease associated with distinct radiographic characteristics of the adjacent structures are independent in MRONJ- and MRONJ+ extraction sites.

Results

Sample characteristics

Patients demographics, clinical characteristics of extracted teeth sites and their distribution according to ADT and control groups are shown in Table 1. Ages in both groups ranged from 38 to 89 years old. Most of the patients were males (70.7% and 63.2% for ADT and control groups, respectively). Patients in ADT group presented multiple myeloma (31.7%), prostate cancer (29.3%), breast cancer in (24.4%) and other cancers (14.6%) as primary disease. Most of the patients were under use of intravenous bisphosphonates (63.4%) and had over 3 years of use by the time of the extractions (41.5%). In total, 158 teeth were extracted in the ADT group and 44.3% of those extraction sites developed necrosis, predominantly in the posterior mandible, followed by posterior maxilla (40.0% and 31.4%, respectively). Most of the extraction reasons in the MRONJ+ sites were teeth with chronic periapical lesions and non-restorable advanced carious destruction (54%), while for MRONJ- sites none of the reasons for tooth extraction were considered dominant.

Mean intraobserver agreement between observers and final consensus was 0.579 (± 0.211), ranging from 0.329 (for bone pattern) to 0.805 (for pulp/endodontic treatment status). Overall mean interobserver agreement was 0.538 (± 0.194), ranging from 0.254 (for periodontal ligament space) to 0.719 (pulp/endodontic treatment status).

Control group vs. ADT group

The distribution of extraction sites according to radiographic characteristics among the control and ADT groups is explored in Table 2. An association between the radiographic characteristics and the groups was observed for periodontal ligament space ($\chi^2(1)=6.145$, $p=0.017$), lamina dura ($\chi^2(1)=34.689$, $p<0.001$), bone pattern ($\chi^2(2)=17.293$, $p<0.001$), horizontal bone loss ($\chi^2(1)=4.498$, $p=0.044$), and periapical status ($U=8.889$, $p=0.028$).

Table 2 also shows the distribution of extraction sites in the ADT group further divided according to the occurrence of necrosis (MRONJ- and MRONJ+). In this comparison, an association between certain radiographic signs and the development of necrosis was observed for bone pattern ($\chi^2(2)=6.892$, $p=0.029$), angular bone loss ($\chi^2(1)=4.117$, $p=0.048$; Figure 1a), and furcation involvement ($\chi^2(1)=4.743$, $p=0.035$; Figure 1b).

Table 1. Patients demographic, clinical characteristics of extracted tooth sites and their distribution according to ADT and control groups.

Characteristics	Patients		
	Antiresorptive therapy		Healthy control
Number of patients	41		57
Age – mean ± SD	68 ± 12.3		64 ± 12.2
Sex – n (%)			
	<i>Female</i>	12 (29.3)	21 (36.8)
	<i>Male</i>	29 (70.7)	36 (63.2)
Primary disease – n (%)			
	<i>Breast cancer</i>	10 (24.4)	-
	<i>Prostate cancer</i>	12 (29.3)	-
	<i>Multiple myeloma</i>	13 (31.7)	-
	<i>Other cancers</i>	6 (14.6)	-
Antiresorptive agent – n (%)			
	<i>Bisphosphonates</i>	26 (63.4)	-
	<i>Denosumab</i>	15 (36.6)	-
Time in antiresorptive therapy – n (%)			
	<i>< 1 year</i>	14 (34.1)	-
	<i>Between 1 and 3 years</i>	10 (24.4)	-
	<i>> 3 years</i>	17 (41.5)	-
Number of extracted teeth – n	158		130
Necrosis development – n (%)	<i>Yes</i>	<i>No</i>	
	70 (44.3)	88 (55.7)	-
Region – n (%)			
	<i>Anterior maxilla</i>	8 (11.4)	20 (22.7)
	<i>Posterior maxilla</i>	22 (31.4)	35 (39.8)
	<i>Anterior mandible</i>	12 (17.2)	12 (13.6)
	<i>Posterior mandible</i>	28 (40.0)	21 (23.9)
Extraction reason – n (%)			
	<i>Non-restorable and/or chronic periapical lesion</i>	38 (54.3)	26 (29.5)
	<i>Terminal periodontal breakdown</i>	21 (30.0)	34 (38.6)
	<i>Root remnant</i>	10 (14.3)	25 (28.4)
	<i>Fracture</i>	0 (0.0)	1 (1.1)
	<i>Extrusion</i>	1 (1.4)	0 (0.0)
	<i>Not mentioned</i>	0 (0.0)	2 (2.3)
Antibiotic prophylaxis – n (%)	34 (48.6)	43 (48.9)	-
Drug holiday > 60 days – n (%)	43 (61.4)	46 (52.3)	-
Maximum MRONJ stage – n (%)			
	<i>Stage 1</i>	51 (72.9)	-
	<i>Stage 2</i>	14 (20.0)	-
	<i>Stage 3</i>	5 (7.1)	-
Bone sequestrum formation – n (%)	31 (44.3)	-	-
Clinical healing of the lesion – n (%)	45 (64.3)	-	-

SD: standard deviation; MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaws

Table 2. Distribution of extraction sites according to radiographic characteristics among the control and ADT groups, and among MRONJ+, and MRONJ- cases from the ADT group.

Radiographic characteristics		Tooth extraction sites – n (%)					
		Control	ADT	p-value	MRONJ -	MRONJ +	p-value
Periodontal ligament space							
	<i>Normal</i>	45 (34.6)	34 (21.5)	0.017*	22 (25.0)	12 (17.1)	0.249*
	<i>Widened</i>	85 (65.4)	124 (78.5)		66 (75.0)	58 (82.9)	
Lamina dura							
	<i>Normal</i>	93 (71.5)	58 (36.7)	<0.001*	29 (33.0)	29 (41.4)	0.320*
	<i>Thickened</i>	37 (28.5)	100 (63.3)		59 (67.0)	41 (58.6)	
Adjacent bone pattern							
	<i>Normal</i>	129 (99.2)	136 (86.1)	<0.001*	77 (87.5)	59 (84.3)	0.029*
	<i>Sclerotic</i>	0 (0.0)	17 (10.8)		11 (12.5)	6 (8.6)	
	<i>Heterogeneous</i>	1 (0.8)	5 (3.2)		0 (0.0)	5 (7.1)	
Horizontal bone loss							
	<i>Absent / initial</i>	78 (60.0)	75 (47.5)	0.044*	43 (48.9)	32 (45.7)	0.749*
	<i>Moderate / severe</i>	52 (40.0)	83 (52.5)		45 (51.1)	38 (54.3)	
Angular bone loss							
	<i>Absent</i>	114 (87.7)	140 (88.6)	0.856*	82 (93.2)	58 (82.9)	0.048*
	<i>Present</i>	16 (12.3)	18 (11.4)		6 (6.8)	12 (17.1)	
Furcation involvement							
	<i>Absent</i>	40 (53.3)	41 (45.6)	0.351*	27 (56.3)	14 (33.3)	0.035*
	<i>Present</i>	35 (46.7)	49 (54.4)		21 (43.8)	28 (66.7)	
Pulp / endodontic treatment status							
	<i>Sound</i>	38 (38.0)	40 (34.5)	0.852*	22 (36.7)	18 (32.1)	0.125*
	<i>Probable pulp compromise</i>	62 (62.0)	76 (65.5)		38 (36.3)	38 (67.9)	
	<i>Endodontic treatment – satisfactory</i>	15 (50)	20 (47.6)		16 (57.1)	4 (28.6)	
	<i>Endodontic treatment – unsatisfactory</i>	15 (50)	22 (52.4)		12 (42.9)	10 (71.4)	
Periapical status							
	<i>Normal</i>	47 (36.2)	46 (29.1)	0.028†	32 (36.4)	14 (20.3)	0.051†
	<i>Widened periapical PLS or periapical radiolucency</i>	74 (56.8)	84 (53.2)		42 (47.7)	42 (60.4)	
	<i>Periapical radiolucency with sclerotic bone</i>	9 (6.9)	28 (17.7)		14 (15.9)	14 (20.3)	

ADT: antiresorptive drug therapy; MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaws; PLS: periodontal ligament space.

*According to chi-square test. †According to Mann-Whitney U-test. Bold numbers indicate statistically significant differences between subjects.

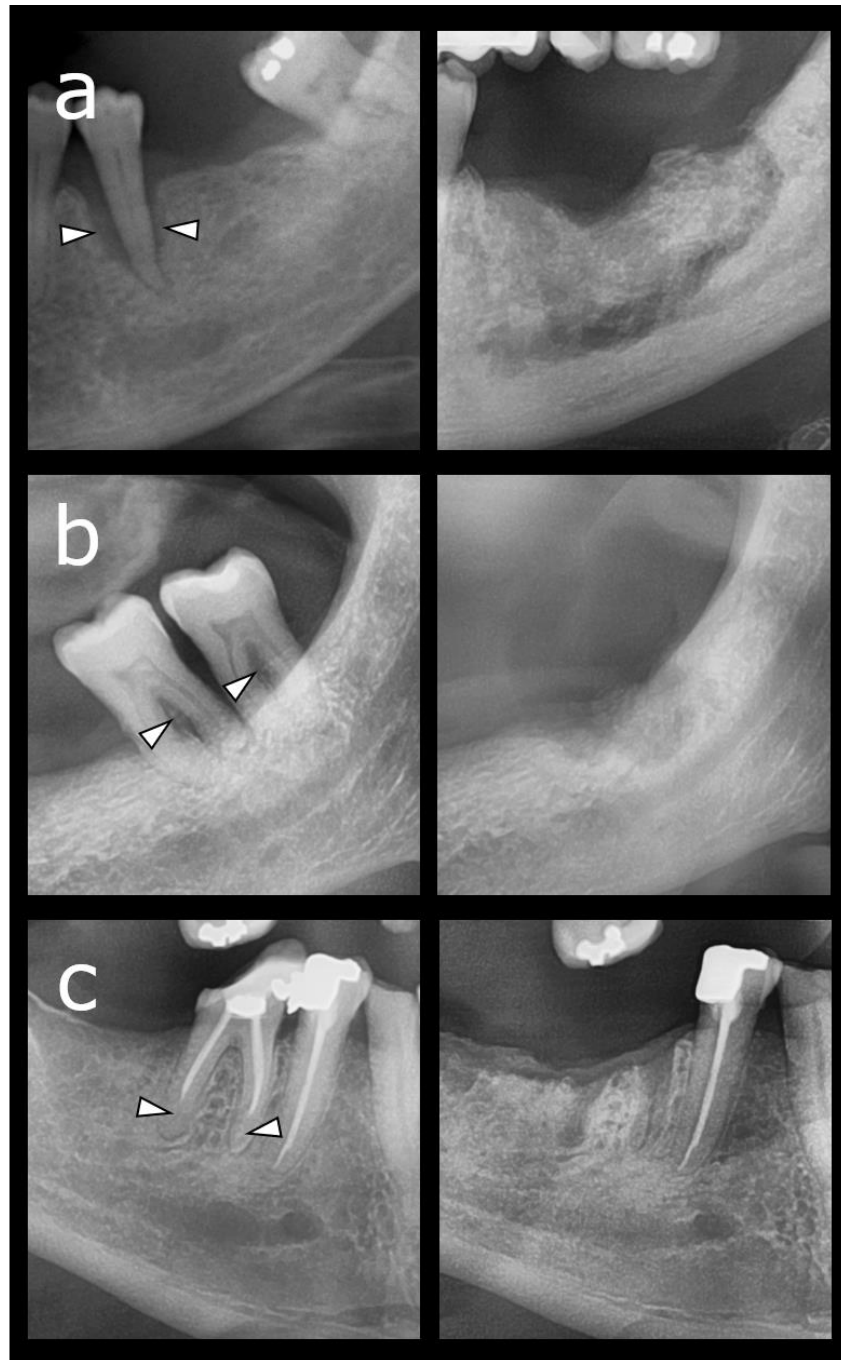


Figure 1. Cropped panoramic radiographs of patients before tooth extraction (left column) and subsequent MRONJ after tooth extraction (right column). Arrowheads indicate radiographic features associated with necrosis development. In a, a left lower second premolar, presenting angular bone loss. In b, first and second left lower molars with furcation involvement. In c, a first right lower molar with underfilled root canals.

MRONJ- and MRONJ+ paired analysis (within-patient)

In the paired analysis (Table 3), McNemar test showed different proportions for angular bone loss ($p=0.001$) and furcation involvement ($p<0.001$), with higher percentage of presence in MRONJ+ extraction sites (73.5% and 75.5%, respectively). Wilcoxon signed-ranks test indicated that unsatisfactory endodontic treatment was more present in MRONJ+ extraction sites (77.5%; $p<0.001$) (Figure 1c). Despite not presenting different proportions of adjacent bone pattern between the groups analyzed ($p=0.749$), it is worth noting that 100% of the heterogeneous bone pattern were MRONJ+ extraction sites.

Association between underlying dental disease, radiographic characteristics and MRONJ

Figure 2 brings a between-subjects analysis of the interaction among the presence of underlying dental disease and the adjacent bone radiographic characteristics. Overall, it is possible to observe an association between underlying dental disease and the development of necrosis ($\chi^2(3)=9.780$, $p=0.019$). When the periodontal ligament space was widened ($\chi^2(3)=9.149$, $p=0.023$) or the lamina dura was normal ($\chi^2(3)=9.306$, $p=0.020$), an association was observed between underlying dental disease classification and MRONJ groups, with an increase in MRONJ+ for endodontic and periodontal + endodontic disease (Figure 2, second and third rows, respectively). There is also association between underlying dental disease and MRONJ ($\chi^2(3)=8.033$, $p=0.044$) for homogeneous bone pattern (Figure 2, fourth row). Among those sites without underlying dental disease, the frequency of MRONJ+ extraction sites was 17.7%, and teeth with periodontal + endodontic conditions in conjunction developed MRONJ in more than half of the cases (53.2%) (Figure 3).

Table 3. Non-parametric paired analysis of the 18 patients that presented both MRONJ- and MRONJ+ extraction sites, distributed among the radiographic characteristics.

Extraction site radiographic characteristics – n (%)		Groups – Paired analysis		p-value
		MRONJ -	MRONJ +	
Periodontal ligament space				
	<i>Normal</i>	40 (50.6)	39 (49.4)	<i>1.000*</i>
	<i>Widened</i>	237 (49.9)	238 (50.1)	
Lamina dura				
	<i>Normal</i>	72 (49.3)	74 (50.7)	<i>0.922*</i>
	<i>Thickened</i>	205 (50.2)	203 (49.8)	
Adjacent bone pattern				
	<i>Normal</i>	210 (47.3)	234 (52.7)	<i>0.749†</i>
	<i>Sclerotic</i>	67 (73.6)	24 (26.4)	
	<i>Heterogeneous</i>	0 (0.0)	19 (100)	
Horizontal bone loss				
	<i>Absent / initial</i>	110 (55.3)	89 (44.7)	<i>0.073*</i>
	<i>Moderate / severe</i>	167 (47.0)	188 (53.0)	
Angular bone loss				
	<i>Absent</i>	264 (52.3)	241 (47.7)	<i>0.001*</i>
	<i>Present</i>	13 (26.5)	36 (73.5)	
Furcation involvement				
	<i>Absent</i>	34 (72.3)	13 (27.7)	<i><0.001*</i>
	<i>Present</i>	23 (34.3)	44 (65.7)	
Pulp / endodontic treatment status				
	<i>Sound</i>	71 (54.6)	59 (45.4)	<i><0.001†</i>
	<i>Probable pulp compromise</i>	167 (52.8)	149 (47.2)	
	<i>Endodontic treatment – satisfactory</i>	23 (62.2)	14 (37.8)	
	<i>Endodontic treatment – unsatisfactory</i>	16 (22.5)	55 (77.5)	
Periapical status				
	<i>Normal</i>	48 (54.5)	40 (45.5)	<i>0.404†</i>
	<i>Widened periapical PLS or periapical radiolucency</i>	166 (49.4)	170 (50.6)	
	<i>Periapical radiolucency with sclerotic bone</i>	63 (48.5)	67 (51.5)	

MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaws; PLS: periodontal ligament space.

*According to McNemar test. †According to Wilcoxon signed-ranks test. Bold numbers indicate statistically significant differences within subjects.

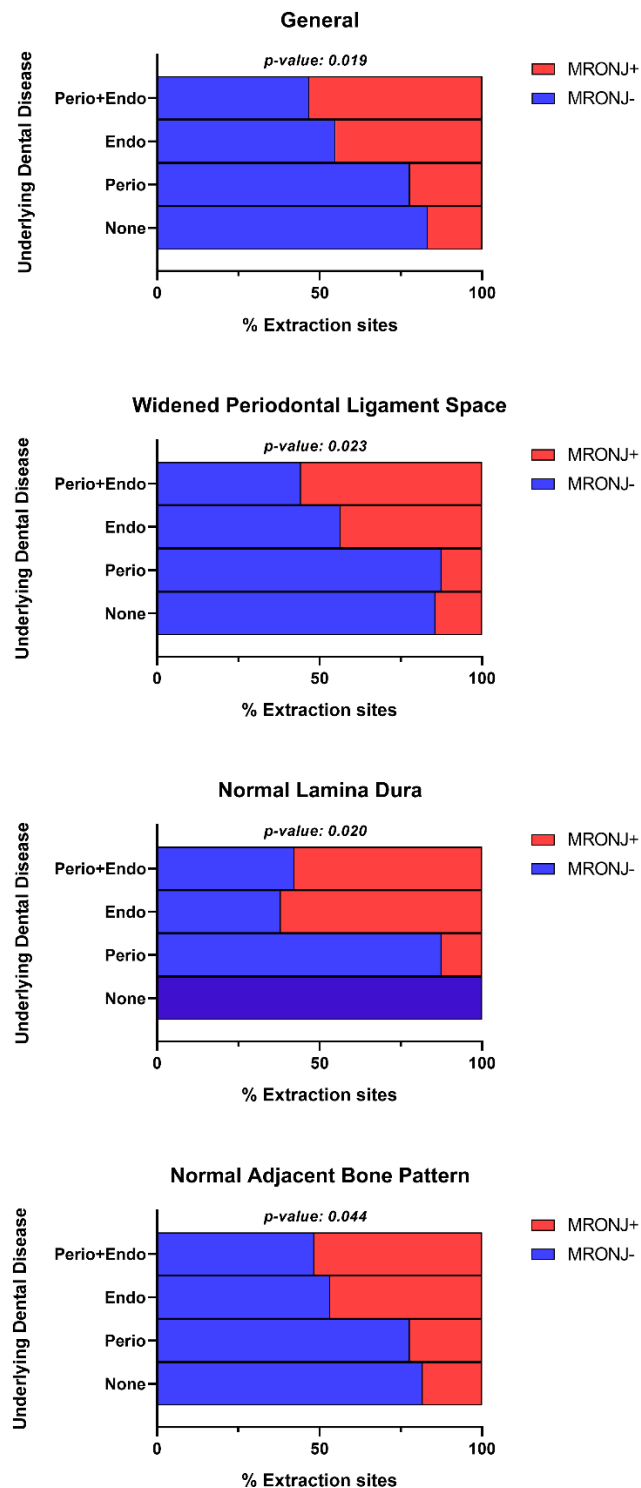


Figure 2. Bar graphs demonstrating the frequency of MRONJ- and MRONJ+ extraction sites, according to the presence of underlying periodontal and/or periapical diseases, and related to distinct radiographic characteristics of the adjacent structures: widened periodontal ligament space, normal lamina dura, and homogenous bone pattern. Statistical significance was tested by chi-square test, with significance level set at 5%.

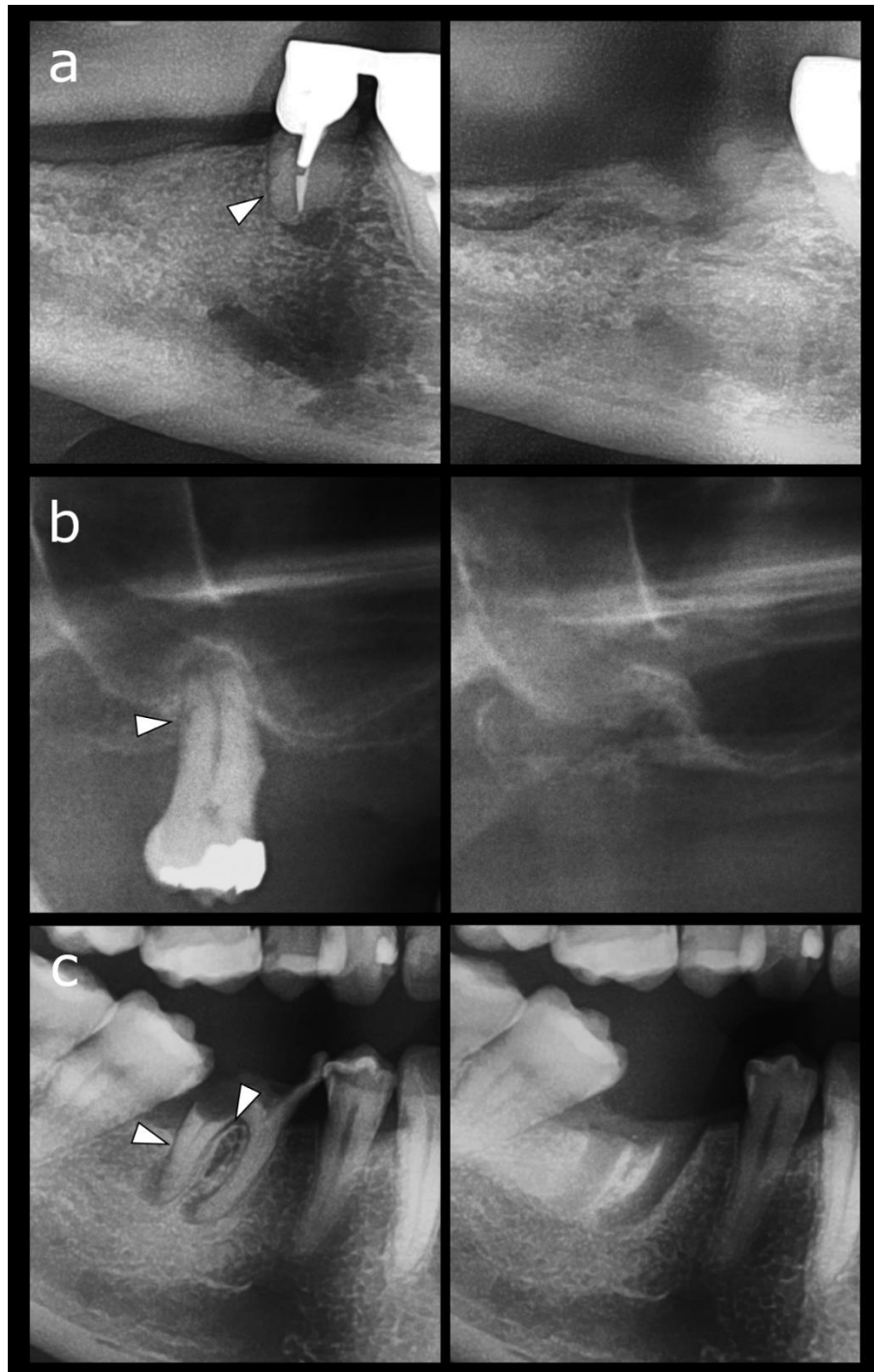


Figure 3. Cropped panoramic radiographs of patients presenting underlying periodontal / periapical diseases, with areas of widened periodontal ligament space (indicated by the arrows) that further developed to MRONJ after tooth extraction. In A, a lower right second premolar, with apical radiolucency. In B, and upper right first molar, presenting moderate to advanced periodontal bone loss, angular bone loss on the mesial aspect and periapical radiolucency. In C, a pulp-compromised lower right first molar, presenting periapical radiolucency with adjacent bone sclerosis.

Discussion

As pointed out by Leonardi Dutra et al.²¹ in a recent systematic review, most of the previous studies addressing the radiographic findings of ADT actually included patients after diagnosis of MRONJ. The radiographs analyzed in the present study were taken prior to tooth extraction and MRONJ development, allowing to link underlying dental diseases to potential bony conditions that could be associated with the occurrence of MRONJ. This is the first study to identify radiographic predictors of development of MRONJ after tooth extraction in patients under ADT. Heterogeneous pattern of alveolar bone, angular bone loss, furcation involvement, and unsatisfactory root canal treatment are radiographic findings related to the development of MRONJ. Meanwhile, widened periodontal ligament space, thickened lamina dura, sclerotic pattern of adjacent alveolar bone, horizontal bone loss, and periapical radiolucency with adjacent sclerotic bone are radiographic characteristics that are more frequent among antiresorptive therapy patients than in healthy individuals. Those findings are in line with previously described imaging features of ADT and MRONJ.^{7,9,24,12–14,16,18,21–23}

Sclerotic changes in the bone structure, such as thickened lamina dura and sclerotic alveolar bone pattern, are expected in patients under ADT due to the osteoclast suppression/inhibition caused by these drugs.^{4,16,24} Sclerosis may also occur as a bone reaction to periapical inflammatory stimuli. Therefore, in the cases of periapical radiolucency with adjacent bone sclerosis in ADT patients, the radiopaque appearance of the surrounding bone may be a consequence of the antiresorptive drug or represent bone response to local infection of endodontic origin.^{21,25}

Widening of the periodontal ligament space was observed in nearly 80% of the patients in ADT group. The association of this radiographic finding with antiresorptive drugs is still controversial in the literature. While Koth et al.²⁶ and Assaf et al.² did not find higher prevalence in widening of the periodontal ligament space for patients that developed or presented MRONJ, Fleisher et al.¹⁸ found this characteristic as a common radiographic finding of ADT patients, and considered it a potential predictor of risk of necrosis.

In both non-paired and paired analyses, angular bone loss and furcation involvement were associated with the development of MRONJ. This confirms that periodontally unhealthy teeth are at higher risk to develop necrosis,^{19,27} particularly those with signs that represent more local consequences of periodontal disease. Additionally, unsatisfactory endodontic treatment presented higher prevalence in those extraction sites that further developed necrosis, which may

be explained by the less vascularized, and often more sclerotic bony conditions, following chronic infection and inflammation.

Radiographic findings that could be associated with the ADT were not the same as those observed for specific sites that developed MRONJ, apart from bone pattern. Sclerotic bone pattern was more prevalent in ADT patients than controls, as previously reported.⁴ However, in the heterogeneous bone pattern sites, further MRONJ was dominant, reinforcing its relationship with the necrosis process. Considering its unusual appearance, this finding should be further investigated to better understand if it represents solely a predictor of higher risk of necrosis, or may represent an early stage of MRONJ, comprising a subclinical necrosis process.^{13,28}

The presence of underlying dental diseases represents local inflammatory or infectious foci, which is in line with the theories concerning MRONJ pathophysiology.^{4,8,27,29,30} The presence of underlying endodontic disease and the association of endodontic and periodontal diseases were the most prevalent in MRONJ sites. Those diseases seem to represent a higher risk of necrosis when in association with widened periodontal ligament space, which was considered to be more critical than the extraction itself.¹⁸ Conversely, both normal lamina dura and normal bone pattern, which are not expected signs of the antiresorptive therapy but rather normal characteristic of these structures, were associated with the development of MRONJ in the presence of underlying dental disease. This shows that, not considering the radiographic features per se, but an interaction between radiographic signs of dental disease (i.e., chronically irritated and altered bone) and possible radiographic appearance of the adjacent structures, are important adjunct risk factors.

The paired analysis was possible because some patients had multiple extraction sites and both postoperative outcomes (i.e., MRONJ and uneventful healing). This unique analysis avoided biases regarding individual characteristics of the patients considered as risk factors for necrosis development, such as type of antiresorptive drug, drug intake regimen, time under antiresorptive therapy, other concomitant comorbidities, and adjunction with other drugs,^{5,30} but also innate immune host-response of the patient.^{3,4} Moreover, all patients were exposed to the same triggering factor (i.e., tooth extraction), and therefore, the MRONJ- extraction sites were true negative for necrosis. It is known that spontaneous necrosis may occur, but it is rather rare compared to when known triggering factors are present, and tooth extraction accounts for the majority of the cases.^{1,6} The control groups of most of the previous studies consisted of MRONJ- patients that were under antiresorptive therapy, but not necessarily exposed to

triggering factors. Hence, these studies compared the radiographic features of antiresorptive therapy against patients with well-established MRONJ, rather than predictive findings.²¹

The data shown in the present study may serve as reference for further studies on the prediction of necrosis in patients “at risk” of MRONJ. A combination of the radiographic features observed in the present study and treatment approach may be useful for clinical studies that involve the management of extraction sites with high risk for necrosis, aiming to achieve better outcomes. Also, our findings may alert professionals, in care of patients under ADT, of specific dental sites at higher risk for necrosis following tooth extractions. Future studies should assess the possibility of rehabilitation with dental implants in those sites that healed uneventfully. Patients should receive dental examination prior to starting ADT, to evaluate and control acute and chronic dental pathologies, as well as continuous monitoring of dental health in collaboration with the oncologic care team.

Conclusions

In conclusion, extraction sites with underlying bony changes related to periapical and combined periapical and periodontal diseases are more prone to the development of MRONJ. Radiographic predictors of development of MRONJ in extraction sites include heterogeneous pattern of adjacent alveolar bone, angular bone loss and furcation involvement. Heterogeneous bone pattern seems to be a predictor of high-risk to develop MRONJ after tooth extraction. When the professional faces a case of a patient under antiresorptive drugs seeking for oral rehabilitation with required tooth removal, caution is needed in presence of underlying periapical and periodontal diseases.

Acknowledgments

Funding

This study was supported in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Disclosure

The authors have declared no conflicts of interest.

References

1. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2018;46:1515–25.
2. Assaf AT, Amberg V, Smeets R, Wikner J, Hanken H, Semmusch J, et al. Evaluation of periodontal space widening in patients with antiresorptive drug-related osteonecrosis of the Jaws (ARONJ) on panoramic radiographs. *Anticancer Res* 2018;38:5305–14.
3. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:489–96.
4. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:584–95.
5. Berg B-I, Mueller A, Augello M, Berg S, Jaquiéry C. Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J* 2016;4:29.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938–56.
7. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon P V., Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic Findings in Bisphosphonate-Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2232–40.
8. George EL, Lin Y-L, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Reports* 2018;8:104–9.
9. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde F Vande, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res* 2010;1:e3.
10. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, Tetradis S. Stage 0 Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:702–16.

11. Guggenberger R, Koral E, Zemmann W, Jacobsen C, Andreisek G, Metzler P. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. *Skeletal Radiol* 2014;43:1669–78.
12. Guo Y, Wang D, Wang Y, Peng X, Guo C. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:e69–76.
13. Devlin H, Greenwall-Cohen J, Benton J, Goodwin TL, Littlewood A, Horner K. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br Dent J* 2018;224:26–31.
14. Cardoso CL, Barros CA, Curra C, Fernandes LMP da SR, Franzolin S de OB, Júnior JSF, et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent* 2017;2017:1–6.
15. Vilarinho JLP, Ferrare N, Moreira AMR, Moura HF, Acevedo AC, Chaves SB, et al. Early bony changes associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rats: A longitudinal in vivo study. *Arch Oral Biol* 2017;82:79–85.
16. Klingelhöffer C, Klingelhöffer M, Müller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofacial Radiol* 2016;45:20160065.
17. Kim DW, Kim H, Nam W, Kim HJ, Cha I-H. Machine learning to predict the occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental extraction: A preliminary report. *Bone* 2018;116:207–14.
18. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2010;110:509–16.
19. Walter C, Laux C, Sagheb K. Radiologic bone loss in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a case–control study. *Clin Oral Investig* 2014;18:385–90.

20. Bagan L, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Murillo-Cortes J, Diaz-Fernández JM, Bagan J. Grade of sclerosis in the contralateral mandibular area in osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46:167–72.
21. Dutra KL, Haas LF, Zimmermann GS, Melo G, Minamisako MC, Flores-Mir C, et al. Prevalence of radiographic findings on jaws exposed to antiresorptive therapy: a meta-analysis. *Dentomaxillofac Radiol* 2019;48:20180112.
22. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3–23.
23. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofac Radiol*. 2016;45:20160049.
24. Faria KM, Ribeiro ACP, Brandão TB, Silva WG, Lopes MA, Pereira J, et al. Radiographic patterns of multiple myeloma in the jawbones of patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Am Dent Assoc* 2018;149:382–91.
25. Kubo R, Ariji Y, Taniguchi T, Nozawa M, Katsumata A, Ariji E. Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Radiol* 2018;34:151–60.
26. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. *Dentomaxillofac Radiol* 2017;46:20160260.
27. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177–87.
28. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Vardas E, Kouri M, Galiti D, Galitis E, et al. Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone-targeting agents. *Oral Dis* 2020;odi.13294.

29. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:117–35.
30. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis* 2019;25:1815–21.

3 CONCLUSÃO

Em conclusão, sítios de extração com alterações ósseas relacionadas a doenças periapicais e combinação entre alterações periapicais e periodontais são mais propensos ao desenvolvimento de ONMIM. Os preditores radiográficos de desenvolvimento de ONMIM posterior à extração dentária incluem padrão heterogêneo do osso alveolar adjacente, perda óssea angular e envolvimento de furca. O padrão ósseo heterogêneo parece ser um preditor de alto risco para o desenvolvimento de ONMIM após a extração dentária. Quando o profissional está frente a um caso de um paciente que faz uso de drogas antirreabsortivas em busca de reabilitação oral com necessidade de extração dentária, é necessário cautela nos sítios onde há presença de doenças periapicais e periodontais.

REFERÊNCIAS*

- Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, Bagán L, et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Churchill Livingstone; 2015 Mar;53(3):257–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0266435614006998>
- Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Apr;48(4):677–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporosis Rep* [Internet]. Current Osteoporosis Reports; 2018 Oct 28;16(5):584–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11914-018-0474-4>
- Devlin H, Greenwall-Cohen J, Benton J, Goodwin TL, Littlewood A, Horner K. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br Dent J* [Internet]. 2018 Jan 17;224(1):26–31. Available from: <http://www.nature.com/articles/sj.bdj.2017.1001>
- Dutra KL, Haas LF, Zimmermann GS, Melo G, Minamisako MC, Flores-Mir C, et al. Prevalence of radiographic findings on jaws exposed to antiresorptive therapy: a meta-analysis. *Dentomaxillofacial Radiol* [Internet]. 2019 Mar;48(3):20180112. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/dmfr.20180112>
- George EL, Lin Y-L, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Reports* [Internet]. Elsevier; 2018 Jun;8(March):104–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.003>
- Guo Y, Wang D, Wang Y, Peng X, Guo C. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2016 Aug;122(2):e69–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440316300244>

*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

- Jonasson G, Skoglund I, Rythén M. The rise and fall of the alveolar process: Dependency of teeth and metabolic aspects. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2018 Dec;96:195–200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003996918302875>
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2015 Jan;30(1):3–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.2405>
- Kim DW, Kim H, Nam W, Kim HJ, Cha I-H. Machine learning to predict the occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental extraction: A preliminary report. *Bone* [Internet]. Elsevier; 2018 Nov;116(April):207–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.04.020>
- Klingelhöffer C, Klingelhöffer M, Müller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofac Radiol* [Internet]. 2016 May;45(5):20160065. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/dmfr.20160065>
- Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2019 Jun;61(2):99–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.005>
- Limones A, Sáez-Alcaide L, Díaz-Parreño S, Helm A, Bornstein M, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal* [Internet]. 2020;25(3):e326–36. Available from: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/23324.pdf>
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2003 Sep;61(9):1115–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239103007201>
- Menshawy A, Mattar O, Abdulkarim A, Kasem S, Nasreldin N, Menshawy E, et al. Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* [Internet]. 2018 Apr 1;26(4):1029–38. Available from:

<http://link.springer.com/10.1007/s00520-018-4060-1>

Moreno-Rabié C, Gaêta-Araujo H, Oliveira-Santos C, Politis C, Jacobs R. Early imaging signs of the use of antiresorptive medication and MRONJ: a systematic review. *Clin Oral Investig* [Internet]. *Clinical Oral Investigations*; 2020 Sep 6;24(9):2973–89. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00784-020-03423-0>

Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 Feb;127(2):117–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440318311933>

Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde F Vande, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res* [Internet]. 2010 Apr 23;1(2):1–9. Available from: <http://www.ejomr.org/JOMR/archives/2010/2/e3/e3ht.htm>

Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018 Sep;69:177–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737218301014>

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014 Oct;72(10):1938–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239114004637>

Şahin O, Odabaşı O, Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak EŞ, Aliyev T. Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 Jul;128(1):78–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221244031930392X>

Schiødt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis* [Internet]. 2019 Oct 19;25(7):1815–21. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.13160>

Soundia A, Hadaya D, Mallya SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018 Dec;126(6):537–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440318311271>

Thosani S, Hu MI. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy. *Futur Oncol* [Internet]. 2015 Nov;11(21):2865–71. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.15.232>

Tohashi K, Nakabayashi M, Kodani I, Kidani K, Ryoke K. Associations between systemic markers of bone turnover or bone mineral density and anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with anti-resorptive agents. *Yonago Acta Med* [Internet]. 2016 Mar;59(1):45–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046950>

Vilarinho JLP, Ferrare N, Moreira AMR, Moura HF, Acevedo AC, Chaves SB, et al. Early bony changes associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rats: A longitudinal in vivo study. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2017 Oct;82:79–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003996917301796>

Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2012 Dec;114(6):804–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440312015155>

APÊNDICE 1 – Metodologia detalhada

Este estudo retrospectivo, longitudinal e caso-controle foi realizado após aprovação ética do comitê de ética em pesquisa da FOP-UNICAMP (CAAE: 32731820.3.0000.5418) e da Katholieke Universiteit Leuven (nº S63934). Todos os procedimentos estavam de acordo com a Declaração de Helsinki, resolução nº466/2012 e seguindo os padrões éticos estabelecidos pelos comitês de ética em pesquisa institucionais.

Seleção de Pacientes e Critérios de Elegibilidade

O banco de dados de pacientes oncológicos do departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial do Hospital Universitário de Leuven (UZ Leuven) foi examinado para selecionar todos os pacientes que preenchiam os seguintes critérios de inclusão: pacientes diagnosticados com câncer, em vigência ou com histórico de terapia com droga antirreabsortiva (TAR) intravenosa/subcutânea, submetidos à extração dentária durante ou após o início da terapia com droga antirreabsortiva, apresentando pelo menos uma radiografia panorâmica feita após o início da terapia com droga antirreabsortiva e antes da extração dentária, e com informações clínicas sobre o acompanhamento para verificar a cicatrização normal ou o diagnóstico de ONMIM no local da extração. Os critérios de exclusão foram pacientes sob TAR para tratamento de outras doenças primárias (p. ex. osteoporose), com histórico prévio de radioterapia de cabeça e pescoço, imagens extrabuciais indisponíveis antes da extração dentária, e/ou relatórios médicos e dentários incompletos que não permitiam verificar o desenvolvimento de ONMIM ou a cicatrização pós-operatória normal. Além disso, pacientes saudáveis (isto é, sem diagnóstico de câncer) do mesmo hospital, com correspondência de idade, sexo e dente extraído, sem histórico de TAR, e com radiografia panorâmica feita antes da extração dentária foram incluídos como controles. Um total de 98 pacientes foi selecionado: 41 com histórico de TAR intravenoso/subcutâneo parte do tratamento oncológico e 57 controles saudáveis.

Dados clínicos

As seguintes informações clínicas foram recuperadas dos relatórios médicos e dentários: data de nascimento, sexo, doença primária, droga antirreabsortiva intravenosa/subcutânea utilizada, tempo sob TAR, identificação do dente extraído, motivo da extração, desenvolvimento de ONMIM ou cicatrização normal em até 8 semanas de pós-operatório, uso de profilaxia antibiótica e suspensão da TAR por pelo menos 60 dias antes da extração do dente, maior estágio de ONMIM de acordo com a classificação AAOMS (Ruggiero et al. 2014), formação de sequestro ósseo e cura da lesão necrótica.

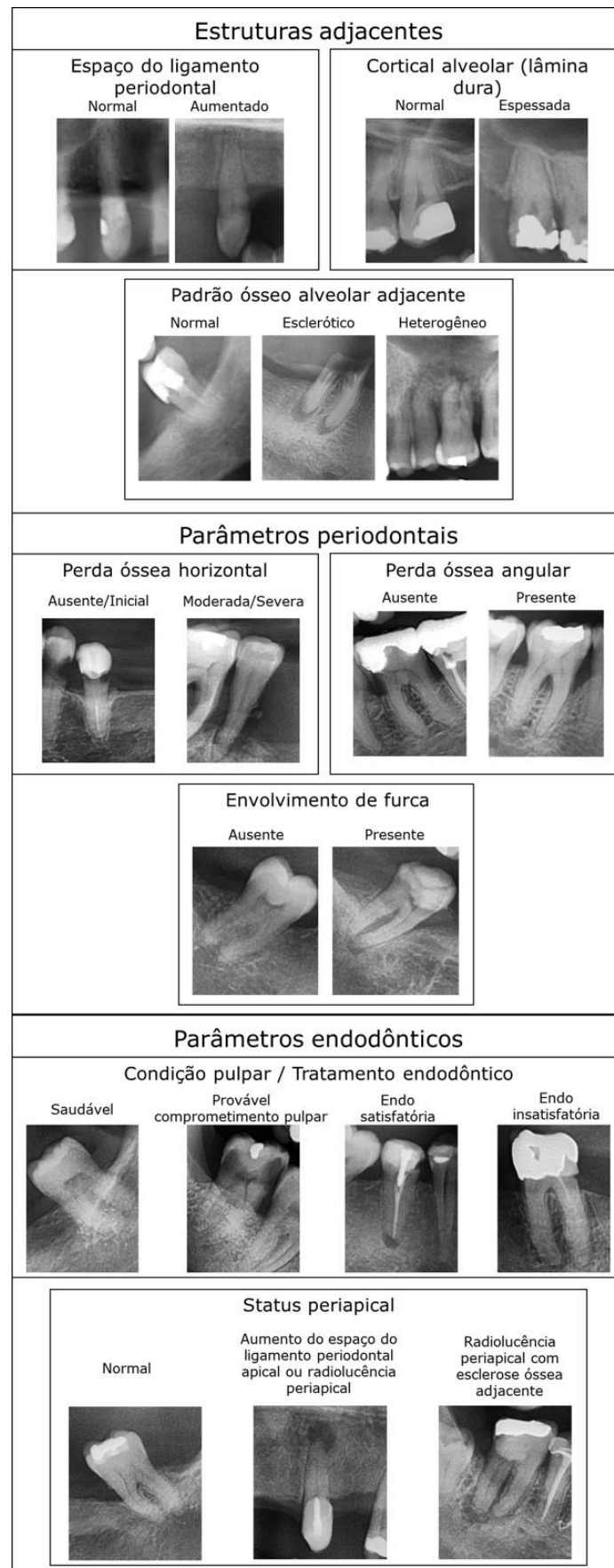
Exames de imagem

Radiografias panorâmicas adquiridas previamente as extrações dentárias foram exportadas do servidor do hospital no formato DICOM, aleatorizadas e avaliadas independentemente por dois radiologistas orais em um ambiente pouco iluminado, utilizando um monitor de alta resolução (MD Barco MDRC-2221; Barco, Kortrijk, Bélgica). Antes da avaliação das imagens, foi realizada uma sessão de calibração para explicar e mostrar exemplos de todos os parâmetros a serem avaliados. Em seguida, foi realizada uma sessão de treinamento utilizando 12 imagens panorâmicas não incluídas no presente estudo, sob as mesmas condições de interpretação. As seguintes características radiográficas foram registradas, considerando a avaliação local dos sítios de extração dentária antes da realização do procedimento:

- Espaço do ligamento periodontal: normal ou aumentado.
- Cortical alveolar (lâmina dura): normal ou espessada.
- Padrão de osso alveolar adjacente: normal, esclerótico ou heterogêneo (mistura radiolúcido/esclerótico).
- Perda óssea horizontal: ausente/inicial (perda óssea ausente ou que se estende até o terço cervical da raiz), ou moderada/severo (que se estende até os terços médio ou apical da raiz).
- Perda óssea angular: ausente ou presente.
- Envolvimento da furca: ausente ou presente.
- Condição pulpar/tratamento endodôntico: dente hígido, provável comprometimento da polpa (ou seja, restauração extensa, lesão de cárie profunda ou fratura da coroa), tratamento endodôntico satisfatório (ou seja, obturação homogênea estendendo-se de 0 a 2mm do ápice), ou tratamento endodôntico insatisfatório (não homogêneo, sobre- ou sub-obturação).
- Estado periapical: normal, espaço do ligamento periodontal periapical aumentado ou radiolucência periapical, ou radiolucência periapical com osso esclerótico adjacente (osteíte condensante ou osteomielite esclerosante difusa).

Após as avaliações, as respostas dos observadores foram confrontadas e os casos de desacordo foram discutidos com um terceiro radiologista oral para se chegar a um consenso. Após 15 dias, 20% das imagens foram reavaliadas pelos 3 observadores independentemente para verificar a reprodutibilidade intra (*versus* o consenso) e inter-observadores (*versus* cada observador).

Figura 1 - Parâmetros avaliados como características radiográficas



Análise estatística

Os dados foram analisados usando o software SPSS Statistics versão 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p \leq 0.05$. O teste Kappa foi usado para calcular a concordância intra e inter-observador.

Grupo de controle vs. grupo terapia com droga antirreabsortiva

O teste qui-quadrado e o teste Mann-Whitney U-test (para variáveis ordinais) foram usados para testar a independência das características radiográficas dos locais de extração entre os grupos controle e grupo terapia com droga antirreabsortiva. Os locais de extração do grupo terapia com droga antirreabsortiva foram divididos em 2 subgrupos diferentes: ONMIM- para aqueles locais que cicatrizaram normalmente em até 8 semanas, e ONMIM+ para aqueles locais que desenvolveram necrose. O teste qui-quadrado (ou teste Mann-Whitney U-test para variáveis ordinais) foi usado para testar a independência das características radiográficas dos locais de extração entre os grupos ONMIM+ e ONMIM-. A hipótese nula foi que as características radiográficas são independentes nos locais de extração para o grupo controle e grupo terapia com droga antirreabsortiva, ou nos locais de extração de ONMIM+ e ONMM-.

Análise pareada de ONMIM- e ONMIM+ (dentre sujeitos)

Dezoito pacientes do grupo terapia com droga antirreabsortiva, com múltiplos sítios de extração, apresentaram diagnósticos tanto de ONMIM- como de ONMIM+. Entre esses pacientes, foi realizada uma análise pareada, cruzando todas as combinações possíveis de locais de ONMIM- (n=63) e ONMIM+ (n=49) dentro de cada paciente. Um total de 277 combinações pareadas foram obtidas, e sua distribuição entre as características radiográficas foi comparada pelo teste McNemar (variáveis dicotômicas) e pelo teste Wilcoxon (variáveis categóricas). A hipótese nula foi que não houve diferença na distribuição dos sinais radiográficos entre os locais de extração de ONMIM- e ONMIM+ dentro do mesmo paciente.

Associação entre doença dentária, características radiográficas e ONMIM

Os dentes foram classificados de acordo com a presença de sinais radiográficos de doença dentária: nenhuma; doença periodontal (quando havia perda óssea moderada a grave ou envolvimento de furca); doença endodôntica (quando havia provável comprometimento da polpa, espaço do ligamento periodontal periapical ampliado ou radiolucência periapical com ou sem reação óssea); e doença periodontal + endodôntica (quando tanto doenças periodontais quanto endodônticas estavam presentes). Os locais de extração foram agrupados de acordo com

sua classificação de doença dentária e comparados (teste qui-quadrado) entre ONMIM- e ONMIM+, dentro de cada uma das seguintes características radiográficas das estruturas adjacentes: espaço do ligamento periodontal, lâmina dura (cortical alveolar) e padrão ósseo adjacente. A hipótese nula foi que a doença dentária associada às características radiográficas distintas das estruturas adjacentes é independente nos locais de extração ONMIM- e ONMIM+.

ANEXOS

Anexo 1 – Aceite para publicação

04/10/2020

Email – Hugo Gaeta – Outlook

IJOI-2020-111/R1 RESUBMISSION - (1862) Accept manuscript

International Journal of Oral Implantology <ijoi@manuscriptmanager.net>

Ter, 04/08/2020 19:23

Para: hugogaeta@hotmail.com <hugogaeta@hotmail.com>

Manuscript: IJOI-2020-111/R1 RESUBMISSION - (1862) - Why do some extraction sites develop medication-related osteonecrosis of the jaw and others do not? A within-patient study assessing radiographic predictors
Date submitted: 2020-08-03

Dear Mr Gaêta-Araujo

It is a pleasure to inform you that your manuscript is now acceptable for publication in International Journal of Oral Implantology.

Sincerely,

Craig Misch

Managing Editor
misch@quintessenz.de
International Journal of Oral Implantology

YOUR SIGN IN INFORMATION

Website: <https://www.manuscriptmanager.net/ijoi>

Email: hugogaeta@hotmail.com

Forgot password or not signed in before?

Click the URL below to create/reset your password.

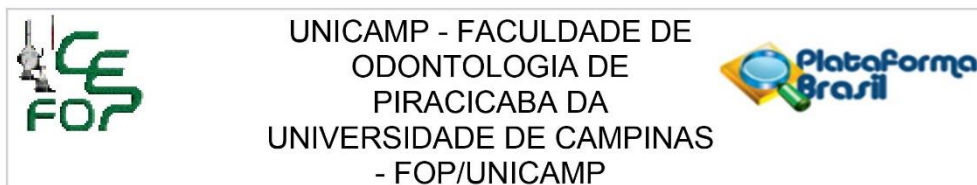
[https://www.manuscriptmanager.net/sLib/v4/retrieve_pw.php?](https://www.manuscriptmanager.net/sLib/v4/retrieve_pw.php?paramScreen=99K7o6HK9qa+DdrdX7xH1TOH08X2gDLGuEc1X5mPCel=)

[paramScreen=99K7o6HK9qa+DdrdX7xH1TOH08X2gDLGuEc1X5mPCel=](https://www.manuscriptmanager.net/sLib/v4/retrieve_pw.php?paramScreen=99K7o6HK9qa+DdrdX7xH1TOH08X2gDLGuEc1X5mPCel=)

Anexo 2 – Relatório de originalidade (Turnitin)

Tese Hugo Gaeta Araujo			
RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE			
9%	8%	7%	2%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS
FONTES PRIMÁRIAS			
1	repositorio.unicamp.br Fonte da Internet	3%	
2	Hugo Gaêta-Araujo, Olivier Vanderhaeghen, Karla de Faria Vasconcelos, Wim Coucke et al. "Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis?", Oral Diseases, 2020 Publicação	1%	
3	www.birpublications.org Fonte da Internet	<1%	
4	watermark.silverchair.com Fonte da Internet	<1%	
5	www.dovepress.com Fonte da Internet	<1%	
6	onlinelibrary.wiley.com Fonte da Internet	<1%	
7	Oliver Ristow, Thomas Rückschloß, Julius	<1%	

Anexo 3 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa FOP-UNICAMP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES IMAGINOLÓGICAS PRECOSES EM PACIENTES EM RISCO PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

Pesquisador: Hugo Gaeta Araujo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32731820.3.0000.5418

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.081.986

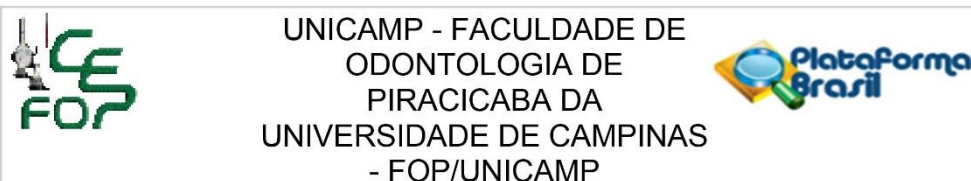
Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil

A EQUIPE DE PESQUISA citada na capa do projeto de pesquisa inclui HUGO GAËTA ARAUJO (Cirurgião Dentista, Doutorando no PPG em Radiologia Odontológica da FOP/UNICAMP, Pesquisador responsável) e CHRISTIANO DE OLIVEIRA SANTOS (Cirurgião Dentista, Docente da Área de Radiologia da FORP/USP, Docente do PPG em Radiologia Odontológica da FOP-UNICAMP), o que é confirmado na declaração dos pesquisadores e na PB.

Delineamento da pesquisa: Este será um estudo clínico caso-controle, transversal e retrospectivo que envolverá imagens de radiografias panorâmicas de 80 indivíduos com idades entre 40 e 90 anos, igualmente distribuídos por sexo, pacientes do departamento Oral and MaxilloFacial Surgery - Imaging & Pathology (OMFS-IMPATh) da Katholiek Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica, sendo 40 que fazem uso de drogas antirreabsortivas (DAR) e 40 controles pareados por idade e sexo. O presente estudo contará com a seleção de imagens de um banco de imagens do departamento Oral and MaxilloFacial Surgery - Imaging & Pathology (OMFS-IMPATh) da Katholiek Universiteit

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.081.986

Leuven, Leuven, Bélgica, sob orientação da Profa. Reinhilde Jacobs. A amostra será composta por exames de radiografia panorâmicas de pacientes que fazem uso de DAR. Esses exames serão retrospectivamente selecionados, no banco do departamento OMFS-IMPATh e dados contidos no prontuário. Ressalta-se que o banco de dados coletada no OMSF-IMPATh foi aprovada em um estudo retrospectivo pelo Comitê de Ética do hospital universitário UZ Leuven sob número de protocolo S63934. Estima-se um número de quarenta (40) pacientes que faça o uso de DAR e quarenta (40) pacientes controle pareados para sexo e idade. A seleção será realizada pelo pesquisador responsável da pesquisa. A coleta será realizada de maneira que não possa identificar posteriormente os pacientes selecionados, tornando todos os dados anônimos. Após a seleção da amostra, as imagens serão aleatorizadas e avaliadas independentemente por dois radiologistas odontológicos, em ambiente calmo e com iluminação diminuída, próprio para avaliação de imagens, por meio de um monitor de alta resolução (MDRC-2124, Barco N.V., Courtrai, Belgium) e será utilizado o software ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA). Os avaliadores realizarão avaliações objetivas e subjetivas.

Crêterios de inclusão: Os pacientes serão selecionados para compor a amostra mediante a aplicaçã dos crêterios de inclusã descritos a seguir: pacientes acima de 18 anos, possuir exame de radiografia panorâmica após o início do tratamento e prêvio ao desenvolvimento de ONMIM, possuir informaçõs suficientes acerca do uso da medicaçã no prontuário. Serã selecionados pacientes controle que nã possuam doençãs sistêmicas com repercussõs ósseas.

Crêterios de exclusã: Serã excluídos pacientes, com exames apenas antes do tratamento com DAR, com exames apenas após o desenvolvimento de ONMIM e exames com qualidade de imagem que impeça sua correta avaliaçã.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento da pesquisa: Este será um estudo caso-controle, transversal e retrospectivo

Identificaçã clara das fontes de obtençã do material da pesquisa: O presente estudo contarã com a seleçã de imagens de um banco de imagens do departamento Oral and Maxillo-Facial Surgery - Imaging & Pathology (OMFS-IMPATh) da Katholiek Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica, sob orientaçã da Profa. Reinhilde Jacobs. Ressalta-se que o banco de imagens do qual será selecionada o presente estudo, foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética do hospital universitário UZ Leuven sob número de protocolo S63934 (Anexo 1), seguindo os princípios éticos locais e internacionais, bem como a Declaraçã de Helsinki.

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 4.081.986

Características gerais da população a estudar: Para a composição do grupo destes pacientes, serão selecionados aqueles que tenham radiografia panorâmicas após o início do tratamento, porém antes do desenvolvimento de ONMIM. Desta maneira, será possível realizar a comparação de alterações na estrutura óssea maxilar/mandibular do paciente, decorrente do uso do medicamento inibidor de reabsorção óssea, que possa prever o desenvolvimento de necrose. Pretende-se também, comparar estes pacientes a controles pareados para sexo, idade e gênero, para que se compreenda se os valores obtidos são característicos de pacientes submetidos a tal tratamento. Portanto, serão formados dois grupos: grupo controle e grupo de pacientes em tratamento com DAR, sendo o último subdividido em pacientes que desenvolveram necrose (ONMIM+) e pacientes que não desenvolveram necrose (ONMIM-). Pretende-se uma distribuição equilibrada entre pacientes do sexo masculino e sexo feminino (20 pacientes do sexo feminino e 20 pacientes do sexo masculino no grupo controle, 20 pacientes do sexo feminino e 20 pacientes do sexo masculino no grupo DAR), com idades mais avançadas, por serem os pacientes que mais comumente fazem uso de DAR, estimando-se um intervalo de idade entre 40 a 90 anos.

Descrição detalhada dos métodos que afetam os participantes do experimento

Seleção e preparação da amostra: A amostra será composta por exames de radiografia panorâmicas de pacientes que fazem uso de DAR. Esses exames serão retrospectivamente selecionados, no banco do departamento OMFS-IMPACT e dados contidos no prontuário. Estima-se um número de pelo menos quarenta (40) pacientes que faça o uso de DAR e quarenta (40) pacientes controle pareados para sexo e idade. A seleção será realizada pelo pesquisador responsável da pesquisa. A coleta será realizada de maneira não poder identificar posteriormente os pacientes selecionados, tornando todos os dados anônimos.

Avaliação das imagens: Após a seleção da amostra, as imagens serão classificadas pelo pesquisador responsável de acordo com paciente (1 até n), sexo, idade, gênero, tempo de uso de DAR, condições gerais de saúde (doenças sistêmicas, como hipertensão arterial e diabetes) e estágio de ONMIM. Então, as imagens serão aleatorizadas e avaliadas independentemente por dois radiologistas odontológicos, em ambiente calmo e com iluminação diminuída, próprio para avaliação de imagens, por meio de um monitor de alta resolução (MDRC-2124, Barco N.V., Courtrai, Belgium) e será utilizado o software ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA).

Os avaliadores realizarão avaliações objetivas e subjetivas descritas a seguir:

Endereço: Av. Limeira 901 Caixa Postal 52

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 4.081.986

Avaliações objetivas: Serão realizadas classificações de acordo com índices radiomorfométricos, sendo um quantitativo – mandibular cortical width (MCW) e dois qualitativos – mandibular cortical index (MCI) e estimation of cortical width (SVE) (Apolinário et al., 2016), descritos a seguir: MCW: uma linha paralela ao longo eixo da mandíbula e tangenciando a borda inferior será desenhada. Adicionalmente, uma linha perpendicular à essa tangente, interseccionando a borda inferior do forame mentual será desenhada. A partir dessas linhas de referências, a cortical inferior da mandíbula será mensurada. MCI: a aparência da cortical inferior da mandíbula será classificada em: C1 (margem endosteal da mandíbula igual e definida), C2 (margem endosteal da mandíbula em formato de meia-lua ou com aparência de resíduos), C3 (a cortical claramente apresenta resíduos endosteais, com aparência porosa). SVE: a cortical inferior da mandíbula, através de estimativa visual da sua espessura, será classificada em afinada ou não afinada.

Em um segundo momento, será realizada a análise de dimensão fractal (DF). Para esta análise, serão alocadas 3 regiões de interesse (ROI) em cada um dos lados da radiografia panorâmica (direito e esquerdo), sendo duas localizadas em osso trabecular e uma localizada em osso cortical. A ROI 1, com dimensões de 25x25 pixels, será posicionada no centro geométrico do ramo da mandíbula. A ROI 2, com dimensões de 25x25 pixels será posicionada no centro geométrico do ângulo da mandíbula. Por fim, a ROI 3, será um retângulo na cortical inferior da mandíbula, posicionada distal ao forame mentual, estendendo até a raiz distal do primeiro molar permanente. Para a ROI 3, nenhuma dimensão será pré-estabelecida, de maneira que esta será ajustada de maneira compreender apenas o osso cortical da região. Então, a análise da DF será realizada para cada uma destas ROIs utilizando a extensão do ImageJ, FracLac.

Por fim, será utilizado o escore de osso trabecular (EOT) e análise de textura (AT) (Jonasson et al., 2009). Para o EOT, cada um dos lados da mandíbula do paciente será classificado de acordo com os espaços interdentais na região de molares e pré-molares dos pacientes em: osso espaçado (maiores espaços trabeculares, com trabéculas mais delgadas), osso denso (menores espaços trabeculares, com trabéculas mais grossas), e alternância entre osso espaçado e denso (osso denso mais próximo da região cervical e osso espaçado na região apical). Para a AT, os mesmos ROIs aplicados para a DF serão utilizados, e a imagem será submetida ao processo de AT automático (Geraets et al., 2017).

Avaliações subjetivas: Para as avaliações subjetivas, as imagens serão analisadas e classificadas de acordo com: • Perda óssea alveolar: ausente, leve, moderada ou severa. Os casos onde a perda

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 4.081.986

óssea for decorrente de doenças periodontais, observados através de sinais indiretos (restaurações deficientes e presença de cálculos dentários), serão desconsiderados; • Áreas de esclerose óssea: ausente, presente localizada ou presente generalizada; • Aumentos do espaço do ligamento periodontal: ausente, presente localizado ou presente generalizado; • Espessura do cortical alveolar: normal ou aumentada; • Áreas de osteólise: ausente, presente localizada ou presente generalizada; • Áreas de sequestro ósseo: ausente, presente localizada ou presente generalizada. • Após 30 dias do final das avaliações, 25% da amostra será reavaliada, a fim de verificar a reprodutibilidade do método (concordância intra-avaliador). Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa: Não há previsão de suspensão da pesquisa e que a mesma será encerrada quando as informações desejadas forem obtidas. Em outras palavras, se não houver previsão de riscos significativos, a pesquisa possivelmente será encerrada ao final dos experimentos.

Análise estatística: A análise estatística será realizada no software SPSS versão 22.0 (IBM Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância adotado será de 5%. O teste Kappa será utilizado para verificar as concordâncias intra- e inter-avaliador, e os valores interpretados de acordo com Landis & Koch (1977). Para os dados obtidos pela avaliação objetiva, estes serão expressos em médias e desvio padrão, de acordo com os grupos estudados. O teste t ou análise de variância (ANOVA-one way) será utilizado para verificar a diferença entre os valores nos grupos. Para os dados obtidos pela avaliação subjetiva, estes serão expressos em frequência absoluta e relativa, de acordo com os grupos estudados. O teste de qui-quadrado será utilizado para verificar a diferença entre os valores nos grupos. O teste de regressão logística será utilizado para a predizer a ocorrência de ONMIM a partir das variáveis testadas (tanto objetivas quanto subjetivas). As variáveis serão adicionadas ao modelo uma a uma, a fim de se detectar quais possuem maior influência na predição da ONMIM, assim fornecendo o melhor modelo.

Local da pesquisa: Esta pesquisa terá sua coleta de dados no departamento Oral and Maxillo-Facial Surgery - Imaging & Pathology (OMFS-IMPATh), com protocolo aprovado (S63934) pelo Comitê de Ética responsável (Anexo 1). A análise das imagens poderá ser realizada tanto no OMFSIMPATh, quanto nas dependências da área de Radiologia Odontológica, do departamento de Diagnóstico Oral, da FOP-UNICAMP.

Resultados esperados: Espera-se que ao final deste projeto seja possível identificar sinais radiográficos iniciais ou quais os sinais que possam ajudar na predição do desenvolvimento de

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

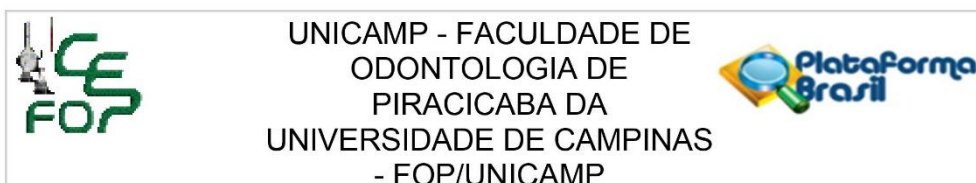
UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.081.986

ONMIM. Adicionalmente, espera-se compreender as características ósseas dos pacientes em risco de ONMIM e quais os parâmetros ósseos que podem estar ligados a suscetibilidade a necrose óssea neste grupo, comparado ao grupo controle.

O cronograma proposto para a pesquisa no projeto prevê cerca de 12 meses para conclusão do estudo. O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa será iniciada em 01/07/2020 e será concluída em 31/07/2021, em cerca de 13 meses.

Objetivo da Pesquisa:

Justificativa: Apesar do conhecimento da relevância radiográfica no processo de avaliar os riscos em estágios iniciais de ONMIM, fica claro a lacuna de conhecimento na questão da verdadeira contribuição dos sinais radiográficos nos pacientes em risco e estágio 0 da ONMIM. A detecção precoce dos sinais imagiológicos de ONMIM podem auxiliar no plano de tratamento e evitar a progressão da lesão até os estágios mais graves, diminuindo a morbidade e preservando a qualidade de vida de pacientes acometidos por tal condição.

Hipótese: A hipótese nula do presente estudo é que não há diferença nos sinais/características radiográficas observadas em pacientes que fazem uso de DAR ao longo do tempo, nem com relação aos pacientes que evoluíram para ONMIM e os que se mantiveram assintomáticos.

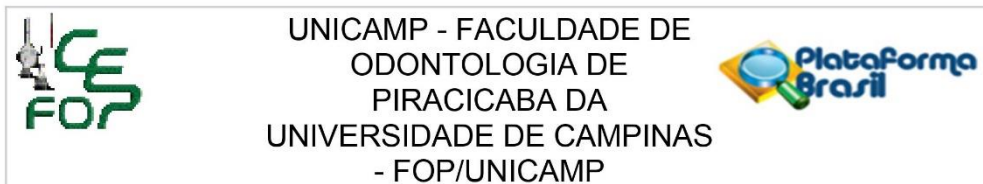
Objetivo primário: O objetivo do presente estudo é avaliar as características ósseas em radiografias panorâmicas de pacientes que fazem uso de drogas antirreabsortivas (DAR), visando analisar a progressão das alterações ósseas e detectar eventuais alterações precoces que possam indicar uma evolução para processo de osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONMIM).

Objetivos secundários: • Avaliar, retrospectivamente, a incidência de alterações ósseas observadas em radiografias panorâmicas de pacientes usuários de DAR. • Comparar a incidência de alterações ósseas atribuídas ao uso de DAR entre os indivíduos que permaneceram assintomáticos e aqueles que evoluíram com ONMIM. • Determinar as alterações ósseas que com maior frequência estavam presentes nas radiografias de indivíduos que posteriormente desenvolveram ONMIM, como potenciais indicativos precoces de risco à ONMIM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que "Não há riscos previstos para os participantes da pesquisa, uma vez que serão utilizados exames pertencentes a um arquivo de imagens, não havendo qualquer recrutamento de pacientes, bem como exposição à radiação ionizante decorrente da realização da pesquisa. Essa exposição

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.081.986

aconteceu na época do exame, independente da pesquisa, mas todos os exames realizados na Clínica de Radiologia do departamento OMFS-IMPATh são obtidos seguindo todos os protocolos estabelecidos para a proteção do paciente e do profissional. Não haverá risco de exposição da identidade do participante da pesquisa já que essa será resguardada pelos pesquisadores, que atuarão como avaliadores do estudo. Os pesquisadores farão as avaliações no momento que melhor lhes for oportuno. A fim de evitar a fadiga visual, serão analisados no máximo 20 exames por dia de avaliação".

Quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que "Não haverá benefícios diretos para os participantes da pesquisa por se tratar de estudo retrospectivo, envolvendo a utilização de exames provenientes de um arquivo de imagens".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

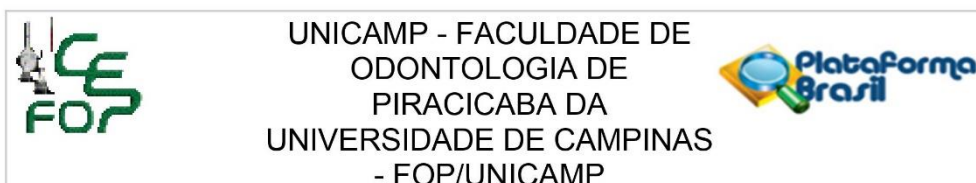
Quanto ao modo de abordagem dos participantes da pesquisa para a obtenção do TCLE os pesquisadores informaram que "A pesquisa será do tipo retrospectiva com delineamento transversal, envolvendo a análise de radiografia panorâmicas de pacientes do departamento Oral and Maxillo-Facial Surgery - Imaging & Pathology (OMFS-IMPATh), da Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica. Esses exames foram realizados por diversas indicações, mediante solicitação do cirurgião-dentista de forma independente e sem o prévio conhecimento desta pesquisa. Dada a natureza retrospectiva da pesquisa, não haverá abordagem direta ou indireta dos participantes da pesquisa, assim como submetido e aprovado pelo comitê de ética da instituição onde será realizada a coleta dos dados (Anexo 1). Dessa forma, propõe-se dispensa da aplicação do TCLE, com manutenção do sigilo e privacidade do material sob responsabilidade dos pesquisadores. Os participantes avaliadores serão os próprios pesquisadores, dispensando, portanto, a aplicação de TCLE para o participante avaliador".

Quanto à justificativa para participação de grupos vulneráveis os pesquisadores informaram que "Não haverá participação de grupo vulnerável".

Quanto às medidas para proteção ou minimização dos desconfortos e riscos previsíveis os pesquisadores informaram que "Como mencionado, os pesquisadores irão avaliar no máximo 20 exames por dia, com o objetivo de se evitar a fadiga visual. Os participantes da pesquisa não serão expostos a riscos ou desconfortos, pois a pesquisa utilizará exames provenientes de um banco de imagens".

Quanto às medidas de proteção à confidencialidade os pesquisadores informaram que "O fato de

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.081.986

os próprios pesquisadores atuarem como avaliadores na pesquisa viabilizará o compromisso de manter os dados pessoais e a identificação dos pacientes sob sigilo, os quais serão anonimizados, para evitar qualquer possível posterior identificação dos mesmos".

Quanto à previsão de ressarcimento de gastos os pesquisadores informaram que "Como a pesquisa será do tipo retrospectiva, com o uso de exames pertencentes a um arquivo de imagens, não está previsto ressarcimento de gastos aos participantes da pesquisa, uma vez que não serão realizados novos exames. Também não está previsto ressarcimento de gastos para os participantes avaliadores por se tratar dos próprios pesquisadores".

Quanto à previsão de indenização e/ou reparação de danos os pesquisadores informaram que "Como a pesquisa planejada não prevê riscos aos sujeitos participantes, não estão previstas indenizações ou medidas de reparação de danos".

Quanto aos critérios para suspender ou encerrar a pesquisa os pesquisadores informaram que "Não há previsão de suspensão da pesquisa e que a mesma será encerrada quando as informações desejadas forem obtidas. Em outras palavras, se não houver previsão de riscos significativos, a pesquisa possivelmente será encerrada ao final dos experimentos".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A FR foi apresentada preenchida (80 participantes, sem patrocinador principal) e assinada pelo pesquisador responsável (Dr Hugo Gaêta Araujo) e pelo Diretor da FOP-UNICAMP (Dr. Francisco Haiter Neto). A FR foi datada de 19/05/2020.

A capa do projeto cita os dados solicitados pelo CEP-FOP.

Foi apresentada a declaração dos pesquisadores, adequadamente preenchida e assinada.

Foi apresentada a declaração da instituição, adequadamente preenchida e assinada.

Foi apresentada a aprovação do The Ethics Committee Research UZ / KU Leuven, Bélgica para o uso do material, expedida em 06/05/2020.

Foi apresentada a justificativa para não aplicação de TCLE aos participantes, conforme descrito acima em "comentários".

Necessidade de registro de Biorrepositório: A descrição da metodologia indica que não serão coletadas amostras biológicas para a realização da pesquisa e, portanto, não há necessidade de registro de biorrepositório.

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa não terá custo.

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



UNICAMP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 4.081.986

“IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES IMAGINOLÓGICAS PRECOSES EM PACIENTES EM RISCO PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS”.

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais. A Instituição proponente da pesquisa é a Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp e não foi listada Instituição coparticipante.

A pesquisa inclui colaboração internacional na obtenção dos dados e na análise dos resultados, conforme descrito no projeto de pesquisa, em arquivo específico sobre colaboração estrangeira e no registro do protocolo na PB.

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc), justificado do seguinte modo “Após a seleção da amostra, as imagens serão classificadas pelo pesquisador responsável de acordo com paciente (1 até n), sexo, idade, gênero, tempo de uso de DAR, condições gerais de saúde (doenças sistêmicas, como hipertensão arterial e diabetes) e estágio de ONMIM”.

Quanto à interação com pesquisador estrangeiro, os pesquisadores informaram que “O presente estudo contará com a colaboração entre a Faculdade de Odontologia de Piracicaba, com os pesquisadores supracitados, e a seleção de imagens de um banco de imagens do departamento Oral and Maxillo-Facial Surgery - Imaging & Pathology (OMFS-IMPATh) da Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica, sob orientação da Profa. Reinhilde Jacobs. Ressalta-se que o banco de imagens do qual será selecionada o presente estudo, foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética do hospital universitário UZ Leuven sob número de protocolo S63934 (Anexo 1), seguindo os princípios éticos locais e internacionais, bem como a Declaração de Helsinki. Com a disponibilização de uma amostra significativa e grande relevância do grupo estrangeiro OMFS-IMPATh da KU Leuven e conhecimento da co-orientadora Prof. Reinhilde Jacobs, este projeto compreende a ampliação dos conhecimentos em uma condição que atinge a população mundial e ainda apresenta lacunas em seu conhecimento. A pesquisa tem grande relevância no cenário mundial por se tratar de um assunto altamente discutidos na atualidade, propondo medidas de avaliações para o tecido ósseo com intuito de ajudar no estadiamento dos pacientes acometidos pela necrose óssea induzida por medicamentos, que serão divulgadas à comunidade internacional por meio da publicação de artigo e apresentação do trabalho em congressos científicos. A proposta deste estudo visa diminuir a morbidade dos pacientes que fazem uso desses medicamentos através da previsibilidade da evolução do quadro da doença e, consequentemente, os custos com a Saúde no manejo desta condição. Não há necessidade de treinamento de pessoal

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

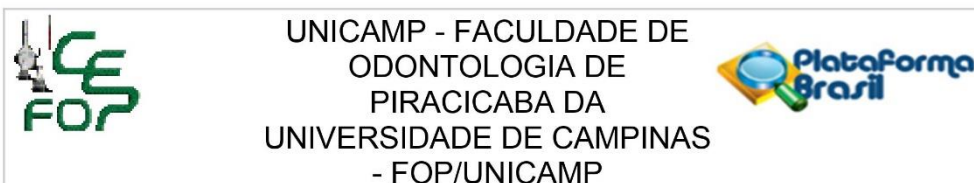
UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.081.986

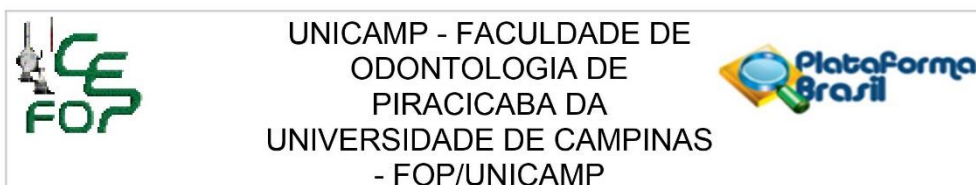
no Brasil ou no exterior para a realização da pesquisa”.

Comentário- Destaca-se que pesquisas envolvendo exclusivamente dados ou amostras de participantes estrangeiros, obtidas fora do Brasil, sem contar com dados de participantes brasileiros ou de estrangeiros coletados no Brasil, não necessitam avaliação por um CEP. Ainda assim, o protocolo está adequado pelos padrões solicitados pelo CEP-FOP para atender às resoluções nacionais que versam sobre pesquisa em seres humanos, notadamente a Resolução CNS 466/12.

Recomendações:

As recomendações a seguir não são pendências e podem ou não ser aplicáveis ao protocolo em tela. Não há necessidade de resposta às mesmas. **RECOMENDAÇÃO 1-** É obrigação do pesquisador desenvolver o projeto de pesquisa em completa conformidade com a proposta apresentada ao CEP. Mudanças que venham a ser necessárias após a aprovação pelo CEP devem ser comunicadas na forma de emendas ao protocolo por meio da PB. **RECOMENDAÇÃO 2-** Após a aprovação do protocolo de pesquisa os pesquisadores devem atentar para a necessidade de envio de relatórios parciais de atividade (no mínimo um a cada 12 meses) e do relatório final de atividade (ao término da pesquisa). Os pesquisadores devem informar e justificar ao CEP a eventual necessidade de interrupção ou interrupção total ou parcial da pesquisa. **RECOMENDAÇÃO 3-** Reforça-se a necessidade do registro de Biorrepositórios para as amostras biológicas coletadas e que não sejam de uso imediato. A intenção deve ser registrada no projeto, no Regulamento do Biorrepositório e no TCLE que será assinado pelo participante. **RECOMENDAÇÃO 4-** Os pesquisadores devem atentar para a necessidade de aplicação de TCLE para coleta de amostras a serem estocadas em Biobancos e Biorrepositórios e para a necessidade de aplicação de novo TCLE quando da realização de novas pesquisas com o material estocado. **RECOMENDAÇÃO 5-** Pesquisas com dentes doados por profissionais de saúde ainda são toleradas em hipótese pelo CEP-FOP, mas os pesquisadores devem estar cientes de que esta solução dista do ideal ético de consulta direta ao participante por meio de TCLE específico da pesquisa ou da obtenção dos dentes a partir de um Biobanco de dentes e que estas últimas situações deveriam ser escolhidas em substituição à primeira. **RECOMENDAÇÃO 6-** Os pesquisadores devem manter os arquivos de fichas, termos, dados e amostras sob sua guarda por pelo menos 5 anos após o término da pesquisa. **RECOMENDAÇÃO 7-** Destaca-se que o parecer consubstanciado é o documento oficial de aprovação do sistema CEP/CONEP e os certificados emitidos pela secretaria do CEP-FOP, a pedido, após a aprovação final

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.081.986

do protocolo, só têm valor simbólico e devem ser evitados. RECOMENDAÇÃO 8- Intercorrências e eventos adversos devem ser relatados ao CEP-FOP por meio da PB. RECOMENDAÇÃO 9- Os pesquisadores devem encaminhar os resultados da pesquisa para publicação e divulgação, com devido crédito a todos que tenham colaborado com a realização da pesquisa. RECOMENDAÇÃO 10- O parecer do CEP-FOP é fortemente baseado nos textos do protocolo encaminhado pelos pesquisadores e pode conter inclusive trechos transcritos literalmente do projeto ou de outras partes do protocolo. Trata-se, ainda assim, de uma interpretação do protocolo. Caso algum trecho do parecer não corresponda ao que efetivamente foi proposto no protocolo, os pesquisadores devem se manifestar sobre esta discrepância. A não manifestação dos pesquisadores será interpretada como concordância com a fidedignidade do texto do parecer no tocante à proposta do protocolo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências por resolver (vide texto acima).

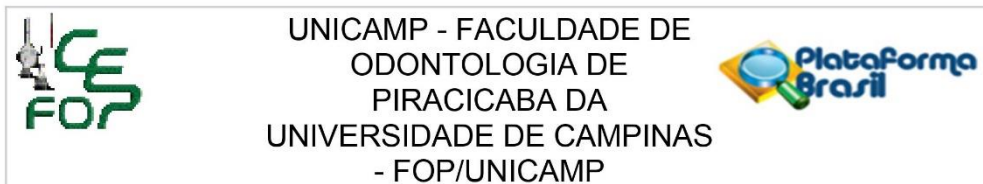
Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi apresentado e aprovado durante a 245ª Reunião Ordinária do CEP-FOP em 10/06/2020.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1559238.pdf	24/05/2020 09:34:07		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	24/05/2020 09:33:45	Hugo Gaeta Araujo	Aceito
Outros	Estrangeiros.pdf	24/05/2020 09:33:36	Hugo Gaeta Araujo	Aceito
Outros	61Anexo.pdf	24/05/2020 09:33:15	Hugo Gaeta Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/05/2020 09:32:38	Hugo Gaeta Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	24/05/2020 09:32:24	Hugo Gaeta Araujo	Aceito

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.081.986

Declaração de Pesquisadores	DeclaraPesquisadores.pdf	24/05/2020 09:31:57	Hugo Gaeta Araujo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraInstituicao.pdf	24/05/2020 09:31:40	Hugo Gaeta Araujo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

PIRACICABA, 10 de Junho de 2020

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br

Anexo 4 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa KU-LEUVEN



Leuven, 06 May 2020



Ethics Committee
Research UZ/KU Leuven
 Herestraat 49
 B 3000 Leuven (Belgium)

prof. dr. Reinhilde Jacobs
 MKA

Email : ec@uzleuven.be

Our reference:
 S63934

EudraCT-nr:

Belg. Regnr:

Image findings in patients at risk and patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ).

Dear colleague

The Ethics Committee Research (EC Research) of University Hospitals Leuven (UZ Leuven) has examined and discussed the above mentioned dossier at its meeting of 20 Apr 2020.

EC Research has no objection to the project provided that the data is managed confidentially and in compliance with the Belgian legislation on privacy.

EC Research emphasizes the responsibility of the PI/promotor of this study concerning the privacy of the person/patient data in contact with patients, or when accessing patient data, including the correct implementation thereof by coworkers and students. The PI/promotor is responsible for the implementation of the project proposal in accordance with applicable laws and regulations including, but not limited to, the EU regulation 2016/679 (General Data Protection Regulation), the Belgian Law on patients' rights of 22/8/2002, and the policy of the institution where the research will be carried out.

EC refers to the ICH/GCP guidelines on its website, and confirms that a GCP-training is required from each investigator. It is the responsibility of the principal investigator that each member of the study team has a valid GCP-certificate.

This project does not fall within the scope of the Law of 7/5/2004.

EC Research requires that the head/staff of the clinical department or the responsible care program are informed about and concur with this study; this is the PI's responsibility.

For the assessment of this dossier, documents/answers submitted on 02 Apr 2020 and 04 May 2020 have been taken into account.

S63934

1 / 3

This letter concerns:

Protocol:

Protocol version 2, May 4th, 2020

EC Research confirms working in accordance with the ICH-GCP principles (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), the latest version of the Declaration of Helsinki, the Oviedo Convention on Human Rights and Biomedicine and applicable laws and regulations.

EC Research confirms that - in case of conflict of interest - involved members do not take part in the vote concerning the study.

List of members: see appendix.

Points of concern: (if applicable)

The conformity of translated documents compared to the Dutch documents, is the responsibility of the sponsor.

Provided that there is a Clinical Trial Agreement, the study can only start when the Clinical Trial Agreement has been approved and signed by the CEO of UZ Leuven (and/or by an authorized representative of KU Leuven R&D).

Please take into account the regulations of the hospital concerning tissue management and the regulations of the law of December 19, 2008.

This advice of EC Research does not imply that she will assume responsibility for the planned study. You will remain responsible for the study. In addition, you should ensure that your opinion as an involved researcher is reproduced in publications, reports for the government, etc. which are the result of this study.

We request you to inform us if the study will not be initiated, or when it will be closed or prematurely ended (stating the reason).

Yours sincerely,



Prof. Dr. Minne Casteels
Chair
Ethics Committee Research UZ Leuven

List of members EC Research UZ/KU Leuven on 20 Apr 2020:

Chair	prof. dr. Maria-Reinhilde Casteels	Clinical Pharmacology
Vice chair	prof. dr. Dominique Bullens	Paediatrics
	De heer Jean-Jacques Derèze	Medical Legislation
	De heer Mathijs Swaak	Healthy volunteer repres.
	Mevr. Eva Puttevijs	Nurse
	Mevr. Katelijne Van Overwalle	Pt representative (alternate)
	Mevr. Katrin Roggeman	Patient representative
	Mevr. Lia De Wilde	Pt representative (alternate)
	Mevr. Liliane Vandergeeten	Pt representative (alternate)
	Mevr. Marilien Vandeputte	Nurse
	Mevr. Teresia De Fraye	Pt representative (alternate)
	Mevr. Veerle Vanparys	Pharmacist (alternate)
	apr. J.R. Thomas	Clinical Pharmacology
	apr. Stefanie Goris	Pharmacist (alternate)
	dr. Kristel Van Landuyt	Reumatology
	dr. Lut De Groote	General Practitioner
	dr. Marleen Renard	Paediatrics
	prof. André Loeckx	Pt representative (alternate)
	prof. Ben Van Calster	Statistics
	prof. Guy Bosmans	Clinical Psychology
	prof. Pascal Borry	Ethics
	prof. dr. Anne Smits	Paediatrics
	prof. dr. Anne Uyttebroeck	Paediatrics
	prof. dr. Ariel Alonso	Statistics (alternate)
	prof. dr. Benoit Nemery	Pneumology
	prof. dr. Gregor Verhoef	Haematology
	prof. dr. Jan Verhaegen	Laboratory Medicine
	prof. dr. Jan de Hoon	Clinical Pharmacology
	prof. dr. Karin Sipido	Experimental Cardiology
	prof. dr. Maria Schetz	Intensive care
	prof. dr. Simon Brumagne	Physiotherapy
	prof. dr. Xavier Bossuyt	Immunology