



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA-DIAGNÓSTICO BUCAL

Georgia Ribeiro Martini

**Análise dos efeitos da radioterapia no tratamento endodôntico
e na estrutura dentária**

Florianópolis
2022

Georgia Ribeiro Martini

**Análise dos efeitos da radioterapia no tratamento endodôntico
e na estrutura dentária**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Odontologia, Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito
para a obtenção do título de Doutora em Odontologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério Gondak
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Antunes Bortoluzzi

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Martini, Georgia Ribeiro
Análise dos efeitos da radioterapia no tratamento
endodôntico e na estrutura dentária / Georgia Ribeiro
Martini ; orientador, Rogério Gondak , coorientador,
Eduardo Antunes Bortoluzzi, 2023.
79 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Radioterapia. 3. Tratamento
endodôntico. 4. Câncer cabeça e pescoço. 5. Dentina. I. Gondak
, Rogério . II. Bortoluzzi, Eduardo Antunes . III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Odontologia. IV. Título.

Georgia Ribeiro Martini

**Análise dos efeitos da radioterapia no tratamento endodôntico e na estrutura
dentária**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Rogério Oliveira Gondak
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Lucas da Fonseca Roberti Garcia
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Dra. Cleonice da Silveira Teixeira
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a Dra. Kamile Leonardi Dutra Horstmann
Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de doutor em Odontologia na área de Diagnóstico
Bucal.

Prof^a. Dr^a. Mariane Cardoso Carvalho
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Florianópolis, 2022.

*Dedico este trabalho ao meu marido Giovani,
meus filhos Arthur e Luisa e à minha família
por todo apoio nesse período.
Obrigada por me encorajarem a ser melhor a cada dia.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à **Deus** por me dar saúde física e mental durante esse período da pós-graduação, e por colocar pessoas especiais na minha vida que me ajudaram com o meu trabalho de doutorado.

Aos meus pais, **Darley e Marisa**, por apoio, carinho e amor e todo empenho para a minha formação, sempre me incentivando a ser melhor e me apoiando nos momentos difíceis.

Ao meu marido, **Giovani**, por sempre me incentivar a buscar ser melhor, pelo apoio incondicional durante esse período, pelas idas semanais na rodoviária de Joaçaba me buscar durante a madrugada, por ficar com os nossos filhos enquanto eu estudava, e por não me deixar desistir. Sem ele eu não teria conseguido.

Ao meu filho **Arthur**, por me acompanhar durante as viagens a Florianópolis ainda na barriga, e por compreender as minhas ausências, mesmo tão pequeno.

A minha filha **Luísa**, recém chegada neste mundo, por ter me escolhido como mãe e ter dado ainda mais sentido a minha vida.

Ao meu irmão **Rafael** por ser meu grande incentivador de seguir a área acadêmica, por ser meu exemplo de pessoa e profissional.

Aos meus sogros, **Ana e Gunter**, pelo suporte e cuidado comigo nesse período e principalmente pelo carinho e ajuda com meus filhos enquanto eu precisava viajar e estudar.

A toda minha família por compreender as minhas ausências, mesmo em momentos importantes, para que eu pudesse concluir a pós-graduação.

Ao meu orientador, **Prof Dr. Rogério Gondak**, por ter aceito me orientar com esse projeto de pesquisa, por toda compreensão, paciência, e principalmente por todo conhecimento passado desde o mestrado até hoje. Tenho certeza que meu crescimento como aluna, pessoa e profissional tem grande influência sua.

Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Eduardo Antunes Bortoluzzi**, por aceitar fazer parte desta pesquisa mesmo eu não sendo da área de concentração em Endodontia, por toda ajuda com a metodologia e principalmente por todo o conhecimento passado nesse período.

Aos demais professores da UFSC, **Prof. Filipe Modolo, Prof. Filipe Ivan Daniel, Profª Liliane Janete Grandó, Profª Maria Inês Meurer, Profª Elena Riet Correa** pelos ensinamentos, colaborações, e por compartilharem tão sabiamente o conhecimento adquirido ao longo dos anos. Cada um com sua particularidade, influenciou no meu crescimento pessoal e profissional.

A doutoranda, **Julia Menezes Savaris**, por todo apoio e ajuda na metodologia e durante a pesquisa deste trabalho, sua ajuda foi fundamental.

A toda equipe do CEPON, **Mariana Minamissako, Daniel, Vicente, Dr. Paulo**, por aceitarem participar dessa pesquisa, pela ajuda com a metodologia e pela viabilidade de realizar essa pesquisa no CEPON. Sem o apoio e ajuda de vocês, esse estudo não seria possível.

A todos os funcionários da UFSC, que direta ou indiretamente me ajudaram com o andamento dessa pesquisa.

Aos meus amigos da UNOESC, **Bruna, Bárbara, Grasieli, Débora e Acir**, por todo apoio e compreensão nos meus períodos de ausência, e em especial a **Profª Lea** que sempre tão carinhosamente me ajudou com palavras de incentivo para que eu não desistisse do meu sonho. Ao **Laboratório de Pesquisa de Materiais Odontológicos na Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC)** pela oportunidade em realizar parte dos meus experimentos nas instalações da universidade e ao Biobanco da UNOESC pela disponibilidade em contribuir com essa pesquisa.

E por fim, mas não menos importante, as minhas amigas da pós-graduação, **Angélica, Ana, Carol, Emanuele, Fernanda, Jussara e Rúbia** por toda amizade e apoio incondicional nesse período, principalmente nos momentos de dificuldade, vocês sempre me deixaram mais calma e com certeza fizeram esse período mais leve e alegre.

*“A vida não é sobre metas, conquistas, e linhas de chegada.
É sobre quem você se torna durante o caminho.”
Autor desconhecido*

RESUMO

A radioterapia (RDT) é uma das modalidades de tratamento para o câncer de cabeça e pescoço, e apesar dos benefícios no controle loco regional da doença, a RDT acarreta em diversos efeitos colaterais na cavidade oral e na estrutura dentária, incluindo os componentes micromorfológicos, e essas alterações podem interferir nos procedimentos odontológicos. A adesão em endodontia e as características da dentina radicular podem impactar na qualidade final da obturação endodôntica e em sua longevidade. Os objetivos do presente estudo, *in vitro*, foram: avaliar a resistência de união à dentina de 4 cimentos endodônticos (AH Plus, Bio-C Sealer, BioRoot, Endofill) em dentes submetidos à RDT após o teste de *push-out*; a microdureza de esmalte, dentina coronária e dentina radicular antes e após a RDT; a configuração superficial e composicional da dentina radicular após a RDT, através de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectrometria de RaioX por Energia Dispersiva (EDS); e a integridade das fibras colágenas por meio de colorações histoquímicas sob polarização. Os resultados da avaliação dos cimentos endodônticos mostraram similar desempenho do cimento AH Plus antes e após a RDT ($p > 0,373$). Com relação aos cimentos biocerâmicos e o cimento endofill foram observados valores de resistência de união mais baixos nos terços médio e apical quando o tratamento endodôntico foi realizado antes da RDT ($p < 0,039$). A redução de microdureza de toda a estrutura dental, esmalte, dentina coronária e radicular foi observada após a RDT ($p < 0,024$), e na dentina intrarradicular após a RDT foi observada a obliteração dos túbulos dentinários ($p < 0,05$), redução nos valores de Ca, P e Mg ($p < 0,012$), e diferença na integridade das fibras colágenas da dentina radicular antes e após a RDT ($p < 0,05$). Com isso, constatou-se que a RDT apresentou efeito deletério na estrutura dental e na dentina radicular. No entanto, a RDT não foi capaz de interferir na resistência de união do cimento AH Plus, sendo a melhor alternativa dentre os cimentos avaliados, quando há necessidade de tratamento endodôntico antes ou após o tratamento radioterápico.

Palavras-chaves: Neoplasia de cabeça e pescoço. Radioterapia. Endodontia. Obturação do canal radicular. Dentina.

ABSTRACT

Radiotherapy (RDT) is one of the treatment modalities for head and neck cancer, and despite the benefits in the locoregional control of the disease, RDT causes several side effects in the oral cavity and tooth structure, including micromorphological components, and these alterations may interfere in dental procedures. Adhesion in endodontics and the characteristics of the root dentin can impact the final quality of the endodontic filling and its longevity. The objectives of the present study, *in vitro*, were: to evaluate the bond strength to dentin of 4 endodontic sealers (AH Plus, Bio-C Sealer, BioRoot, Endofill) in teeth submitted to RDT after the push-out test; the microhardness of enamel, coronal dentin and root dentin before and after RDT; the surface and compositional configuration of root dentin after RDT, through Scanning Electron Microscopy (SEM) and Energy Dispersive X-Ray Spectrometry (EDS); and the integrity of collagen fibers through histochemical staining under polarization. The results of the evaluation of the endodontic sealers performed similarly to AH Plus before and after the RDT ($p > 0.373$). With regard to bioceramic sealers and endofill, lower bond strength values were observed in the middle and apical thirds when endodontic treatment was performed before RDT ($p < 0.039$). A reduction in microhardness of the entire tooth structure, enamel, crown and root dentin was observed after RDT ($p < 0.024$), and in intraradicular dentin after RDT an obliteration of dentinal tubules was observed ($p < 0.05$), reduction in Ca, P and Mg values ($p < 0.012$), and difference in the integrity of collagen fibers in root dentin before and after RDT ($p < 0.05$). Thus, it was found that RDT had a deleterious effect on tooth structure and root dentin. However, RDT was not able to interfere with the bond strength of the AH Plus, being the best alternative among the evaluated sealers, when endodontic treatment was performed before or after radiotherapy treatment.

Keywords: Head and neck neoplasms. Radiotherapy. Endodontics. Root canal obturation. Dentin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem representativa em MEV na avaliação do modo de falha (x100)	28
Figura 2 - Preparo da amostra fixada na placa de vidro com o auxílio de uma fita dupla-face	40
Figura 3 - Teste de microdureza no microdurômetro (Shimadzu HVM2)	41
Figura 4 - Classificação dos túbulos dentinários por microscopia eletrônica de varredura (MEV). A, sem RDT; B, após a RDT.....	51
Figura 5 - Avaliação das fibras colágenas na dentina radicular de dentes irradiados e não irradiados. Perda intensa da integridade das fibras colágenas de um dente irradiado (A) quando comparado a um dente não irradiado (B) (coloração histoquímica picrosirium red sob polarização, 400x)	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média e desvio-padrão dos valores de resistência de união de todos os grupos	29
Tabela 2 - Tipos de falhas de acordo com o cimento endodôntico e a intervenção	30
Tabela 3 - Média e desvio padrão dos valores de microdureza	42
Tabela 4 - Avaliação dos túbulos dentinários antes e após a RDT	53
Tabela 5 - Avaliação das fibras colágenas nos grupos irradiados e não irradiados	53
Tabela 6 - Avaliação composicional (média e desvio padrão) das amostras antes e após a RDT	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA Análise de variância
C Carbono
Ca Cálcio
CCP Câncer de cabeça e pescoço
CEPON Centro de Pesquisas Oncológicas
CPP-ACP Caseína fosfato de cálcio amorfo
CRD Comprimento real do dente
CRR Cárie relacionada à radiação
CT Comprimento de trabalho
DNA Ácido Desoxirribonucleico
EDS Espectrometria de raios por energia dispersiva
EDTA Ácido etilenodiamino tetraacético
Gy Gray
HPV Papiloma vírus humano
IMRT Radioterapia com intensidade modulada
INCA Instituto Nacional do Câncer
KHN Knoop Hardness Number
MEV Microscopia eletrônica de varredura
Mg Magnésio
Mpa Megapascal
 μm Micrometro
N Newton
NaOCl Hipoclorito de sódio
O Oxigênio
ORN Osteorradionecrose
P Fósforo
PVC Policloreto de vinila
QT Quimioterapia
RDT Radioterapia
RU Resistência de união
RPM Rotações por minuto
SE *Self etching* (auto-condicionante)
UNOESC Universidade do Oeste Catarinense

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	16
1.1	RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CCP.....	16
1.2	EFEITOS DA RADIOTERAPIA NA CAVIDADE ORAL	17
1.3	EFEITOS DA RADIOTERAPIA NA ESTRUTURA DENTAL	18
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral	21
3.2	Objetivos Específicos	21
4	ARTIGOS	22
4.1	Artigo 1: O efeito da radioterapia na resistência de união de diferentes cimentos endodônticos	22
4.2	Artigo 2: O efeito da radioterapia na microdureza da estrutura dentária: um estudo in vitro	37
4.3	Artigo 3: O impacto da radioterapia na estrutura morfológica e composicional da dentina intrarradicular	47
5	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE A – Detalhamento dos cimentos endodônticos	72
	ANEXO A – Parecer de aprovação do CEP-UFSC	73
	ANEXO B – Parecer de aprovação do CEP-CEPON	76

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo, sendo que o câncer da cavidade oral é o 5º mais comum no Brasil para os homens (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2020). Nos Estados Unidos foi estimado para o ano de 2021 54.010 novos casos e 10.850 mortes ocasionadas pelo câncer de cavidade oral e orofaringe (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). O tipo histológico mais frequente é o carcinoma epidermóide, ocorrendo em cerca de 95% das neoplasias de cabeça e pescoço (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Os fatores de risco, tais como o tabaco, o álcool e a exposição solar para neoplasia de lábio, são bem estabelecidos na literatura; ainda, a infecção pelo vírus HPV tem sido descrita como fator de risco para tumores de orofaringe (GARZINO-DEMO *et al.*, 2006; WITTEKINDT *et al.*, 2012; CHAMOLI *et al.*, 2021).

A maioria dos casos de CCP é diagnosticado na fase tardia da doença, o que acarreta um pior prognóstico e um tratamento mais agressivo (MATZINGER *et al.*, 2009). As terapias preconizadas para esse tipo de neoplasia são as que envolvem cirurgia, radioterapia (RDT) e quimioterapia (QT); o tratamento é determinado de acordo com o estágio clínico da doença, dentre outros fatores (CHAMOLI *et al.*, 2021). A RDT é uma modalidade de tratamento muito utilizada para essa neoplasia, principalmente a RDT adjuvante, que se realiza após a cirurgia para controle local da doença, eliminando tumor residual no campo operatório (MATZINGER *et al.*, 2009; JERJES *et al.*, 2010).. A associação de RDT e QT também é preconizada em casos de tumores irresssecáveis, ou em pacientes com contraindicação cirúrgica (MATZINGER *et al.*, 2009; JERJES *et al.*, 2010).

Apesar dos efeitos benéficos da RDT, ela apresenta efeitos deletérios na cavidade oral que podem ser imediatos, quando ocorrem durante o tratamento, ou tardios, podendo ocorrer anos após o término da terapia oncológica (LALLA *et al.*, 2014). Dentre os efeitos colaterais que ocorrem na cavidade oral pode-se citar a mucosite, trismo, xerostomia, disgeusia, disfagia, a cárie relacionada à radiação e a osteorradionecrose (NABIL *et al.*, 2011; LALLA *et al.*, 2014; MOORE *et al.*, 2020). Também é relatado na literatura que a RDT possui efeito direto na estrutura dental, como redução da microdureza, diminuição da resistência à fratura e alteração da composição orgânica da dentina, sendo que essas alterações podem influenciar na eficácia dos procedimentos odontológicos (HU *et al.*, 2002; GONCALVES *et al.*, 2014; LIESHOUT; BOTS, 2014; NOVAIS *et al.*, 2016; TROCONIS *et al.*, 2017; MUÑOZ *et al.*, 2020).

Ainda, os pacientes submetidos à RDT de cabeça e pescoço apresentam alto índice de cárie relacionada à radiação (HONG *et al.*, 2010; MOORE *et al.*, 2020), comprometendo muitas

vezes a estrutura dental (GUPTA *et al.*, 2015; MOORE *et al.*, 2020). E, nesses casos, a indicação do tratamento endodôntico faz-se necessária, a fim de manter o dente na cavidade oral e evitar a osteorradionecrose, complicação grave de pacientes irradiados e que pode ser desencadeada por procedimentos cirúrgicos como as exodontias (NABIL *et al.*, 2011). A literatura é escassa sobre a influência da RDT no tratamento endodôntico (BODRUMLU *et al.*, 2009; MARTINS *et al.*, 2016; BODRUMLU & BODRUMLU, 2018; PAIOLA *et al.*, 2018), porém é descrito que a RDT pode influenciar na adesão de cimentos endodônticos às paredes do canal radicular (MARTINS *et al.*, 2016; BODRUMLU *et al.*, 2018; PAIOLA *et al.*, 2018). No entanto, ainda não é bem compreendida a interação de alguns cimentos endodônticos com a dentina previamente irradiada, ou ainda como a RDT poderia influenciar na adesão de tratamentos realizados previamente ao tratamento radioterápico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CCP

A RDT é uma modalidade bastante utilizada para o tratamento de doenças neoplásicas. Nos tumores de cabeça e pescoço, a aplicação da RDT é de extrema importância e tem como principal função o controle loco-regional dos tumores (LIESHOUT; BOTS, 2014; CHAMOLI *et al.*, 2021). Ao contrário da QT, a aplicação da RDT se faz de forma local, tendo como base para sua aplicação o volume tumoral (KATAOKA *et al.*, 2012; LIESHOUT; BOTS, 2014; CHAMOLI *et al.*, 2021).

O funcionamento da RDT é através da utilização de ondas eletromagnéticas, que carregam energia que, quando absorvida, pode provocar a excitação dos elétrons do meio causando ionização, processo essencial para a ocorrência dos efeitos biológicos da radiação (KATAOKA *et al.*, 2012; BALLIVY *et al.*, 2018). O objetivo principal da radiação ionizante é causar a morte das células tumorais através da quebra de molécula de DNA, impedindo sua duplicação. Com isso, quanto maior o conteúdo genético de um grupo celular maior a sua sensibilidade à radiação, ou seja, células que exibem alta atividade mitótica, como as células tumorais, tendem a sofrer mais os efeitos da radiação (KATAOKA *et al.*, 2012; CHAMOLI *et al.*, 2021).

Apesar dos benefícios da RDT no tratamento oncológico, seus efeitos não são seletivos ao volume tumoral, afetando também os tecidos adjacentes, o que impede que altas doses de

radiação sejam aplicadas nos pacientes. Atualmente, existem técnicas de RDT mais avançadas, como a *Intensity-Modulated Radioation Therapy* (IMRT), que utiliza múltiplos feixes de radiação angulares e de intensidades não uniformes, permitindo que altas doses de radiação sejam entregues ao volume alvo, poupando os tecidos adjacentes (LEE *et al.*, 2007; BALLIVY *et al.*, 2016). O planejamento da RDT é realizado através de *softwares* específicos com o auxílio de tomografias computadorizadas, de forma a permitir que o físico e o médico radioterapeuta oncológico determinem a melhor dose a ser aplicada em cada caso (LEE *et al.*, 2007). A quantificação dessa dose aplicada é expressa em Gray (1 Gray, ou Gy, equivale a 1 Joule por Kg). Em tumores de cabeça e pescoço essa dose varia de 40-70 Gy, fracionadas em pequenas doses diárias de 1,5 a 2 Gy por dia, durante 5 dias consecutivos, em 7 semanas ininterruptas. Esse fracionamento visa a recuperação dos tecidos saudáveis e permite que a radiação ionizante atinja as células tumorais em diferentes fases do ciclo celular (LIESHOUT; BOTS, 2014; SEO *et al.*, 2016).

2.2 EFEITOS DA RADIOTERAPIA NA CAVIDADE ORAL

Apesar dos adventos tecnológicos para aumentar a taxa de cura pela RDT e diminuir sua toxicidade, essa modalidade terapêutica causa efeitos colaterais importantes nas estruturas vizinhas à região tumoral (VISSINK *et al.*, 2003).

Mucosite, disgeusia, hipossalivação, disfagia, infecções oportunistas, trismo, osteorradionecrose e cárie relacionada à radioterapia são as alterações mais relevantes relacionadas ao efeito da RDT na cavidade oral (VISSINK *et al.*, 2003). Esses efeitos ainda podem ser classificados como imediato, quando ocorrem durante o tratamento radioterápico, como a mucosite, disgeusia, hipossalivação, disfagia, infecções oportunistas, e trismo; comprometendo a higiene bucal do paciente, podendo aumentar o índice de cárie e doença periodontal (LALLA *et al.*, 2014; SROUSSI *et al.*, 2017). Os efeitos tardios surgem após o término da RDT, onde podemos citar a cárie relacionada à radiação e a osteorradionecrose (SROUSSI *et al.*, 2017).

A xerostomia, decorrente da hipossalivação, é uma das principais queixas dos pacientes submetidos à RDT de CCP, já que o dano às glândulas salivares é permanente. Alguns autores descrevem que com apenas 20 Gy, aproximadamente 80% da função glandular é comprometida, e ao final do tratamento radioterápico, o fluxo salivar é reduzido em até 95% (LIESHOUT; BOTS, 2014). Além da alteração quantitativa, dados descritos na literatura referem que as

propriedades antibacterianas, viscosidade e pH salivar também sofrem alterações. A queda do pH resulta em perda da capacidade tampão, favorecendo a desmineralização dos elementos dentais, aumentando o índice de cárie (LIESHOUT; BOTS, 2014; DAVESHWAR *et al.*, 2020).

A cárie relacionada à radiação (CRR) é outra condição relacionada aos efeitos tardios da RDT, e pode surgir poucos meses após o término do tratamento. É caracterizada pela rápida progressão, com uma apresentação clínica atípica, pois geralmente acomete a cervical dos dentes anteriores e ponta da cúspide de dentes posteriores comprometendo a estrutura dentária e a vitalidade pulpar em um curto período de tempo, sendo a principal causa de perda dentária após o tratamento radioterápico (VISSINK *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2015; GOMES-SILVA *et al.*, 2021). Ainda, pacientes irradiados apresentam maior quantidade de *Streptococcus mutans*, favorecendo o surgimento da cárie (DAVESHWAR *et al.*, 2020). Em uma revisão sistemática realizada por Hong *et al.* (2010) foi observada a prevalência de cárie em pacientes pós-RDT e pós-QT de 24% e 21,4%, respectivamente.

A osteorradiationecrose (ORN) também é descrita como efeito tardio da RDT, e representa uma das mais severas complicações desse tratamento, com uma incidência de 5-15% nos primeiros anos após a conclusão da RDT (REUTHER *et al.*, 2003; RICE *et al.*, 2015). É descrita como uma condição patológica que afeta os maxilares com histórico de tratamento radioterápico, sendo a mandíbula mais afetada que a maxila. É caracterizada pela infecção crônica do osso, necrose e sintomatologia dolorosa, podendo ocorrer formação de sequestro ósseo e em casos mais severos podem ocorrer fístulas orocutâneas, fraturas patológicas, grande extensão de osso exposto e defeitos extensos de tecido mole (MILITSAKH *et al.*, 2005; OH *et al.*, 2009).

2.3 EFEITOS DA RADIOTERAPIA NA ESTRUTURA DENTAL

A RDT pode apresentar diversos efeitos deletérios na estrutura dentária quanto a composição mineral, orgânica e morfológica. Com relação aos componentes orgânicos e inorgânicos, é relatado na literatura que dentes irradiados apresentam deficiência de proteínas e minerais tanto na dentição decídua (DE SA FERREIRA *et al.*, 2016; MARANGONI-LOPES *et al.*, 2019) como na permanente (REED *et al.*, 2015; VELO *et al.*, 2018) e também é observado alteração nos componentes inorgânicos da dentina radicular após a RDT (CAMPI *et al.*, 2018).

Na análise morfológica de esmalte, Madrid e colaboradores (2017) não observaram diferença macroscópica entre o esmalte de dentes submetidos à RDT e dentes não irradiados.

No entanto, após análise com microscopia óptica foi relatado que os dentes irradiados, apresentaram aumento dos espaços interprismáticos e, ainda, na região cervical foram observados valores reduzidos de birrefringência, caracterizando uma alteração do esmalte decorrente da radiação ionizante. Outra alteração encontrada é o aumento da porosidade, e perda total do esmalte, causando exposição de dentina, podendo evoluir rapidamente e sem qualquer sintomatologia dolorosa (KIELBASSA *et al.*, 2006; WALKER *et al.*, 2011; LIESHOUT; BOTS, 2014). Além disso, é observado um aumento da rugosidade tanto de esmalte quanto de dentina após a RDT (SEVER *et al.*, 2021).

Outro efeito da RDT na estrutura dental é a redução da microdureza, tanto em dentes decíduos (DE SIQUEIRA MELLARA *et al.*, 2014; MARANGONI-LOPES *et al.*, 2019) quanto em dentes permanentes (NOVAIS *et al.*, 2016; DE BARROS DA CUNHA *et al.*, 2017; SEYEDMAHMOUD *et al.*, 2018; LU *et al.*, 2019; SEVER *et al.*, 2021). Porém, ainda não há consenso na literatura sobre o real efeito da RDT na microdureza de diferentes regiões da estrutura dental. Enquanto alguns estudos referem que esse efeito deletério ocorre apenas na dentina (GONCALVES *et al.*, 2014), outros relatam que é diretamente relacionado à dose de radiação utilizada e à região avaliada (LU *et al.*, 2019). Ainda, os valores de microdureza da dentina radicular submetida à radiação tanto de dentes humanos quanto de dentes bovinos pode ser ainda menor, quando associado a um tratamento endodôntico (NOVAIS *et al.*, 2016).

A RDT também pode influenciar na composição estrutural da dentina causando fissuras, obliteração de túbulos dentinários e fragmentação das fibras colágenas (GONCALVES *et al.*, 2014). Também pode causar alteração dos componentes micromorfológicos dos dentes, entre eles os componentes orgânicos constitutivos da dentina e da polpa dentária, como o colágeno (VISSINK *et al.*, 2003; LIESHOUT; BOTS, 2014; MCGUIRE *et al.*, 2014).

Apesar do efeito nocivo da RDT na estrutura dental ainda não há um consenso na literatura sobre a extensão desses efeitos e sua repercussão nos procedimentos odontológicos. O efeito deletério da radiação no colágeno da matriz orgânica de dentina pode comprometer a adesão entre dentina e resinas compostas, diminuindo assim a durabilidade dessas restaurações (HU *et al.*, 2002; TROCONIS *et al.*, 2017; MUÑOZ *et al.*, 2020). No entanto, esse resultado não foi confirmado por outros estudos onde a RDT não influenciou a adesão de diferentes sistemas adesivos (GALETTI *et al.*, 2014), independentemente da dose de radiação aplicada (DA CUNHA *et al.*, 2016).

Com relação aos efeitos da RDT na terapia endodôntica, são poucos os estudos descritos na literatura. A RDT pode influenciar na resistência de união dos cimentos endodônticos,

comprometendo a adesão desses cimentos à dentina radicular (MARTINS *et al.*, 2016; YAMIN *et al.*, 2018; CAN *et al.*, 2022). Ainda, uma alteração na composição química da dentina radicular poderia influenciar na adesão dos materiais odontológicos à estrutura dentária (CAMPI *et al.*, 2018).

A adesão dos cimentos endodônticos à dentina radicular é considerada um fator importante a ser avaliado nos tratamentos endodônticos, pois uma boa adesão do cimento à dentina é importante para proporcionar um bom selamento da obturação e também para prevenir seu deslocamento durante procedimentos clínicos, como a colocação de retentores intraradiculares (GALETTI *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2019). Essa adesão está relacionada a penetração do cimento nos túbulos dentinários e a união deles à dentina radicular (ORSTAVIK; ERIKSEN; BEYER-OLSEN, 1983; TOPCUOGLU *et al.*, 2014).

Atualmente são utilizados testes de microtração, *pull-out* e *push-out* para avaliar a resistência de união dos materiais endodônticos às paredes radiculares. O teste de *push-out* determina a resistência do material ao cisalhamento por extrusão, dividindo a força encontrada no momento da fratura pela área aderida da dentina, geralmente avaliada em Mega Pascal (MPa), N/mm² (SCHWARTZ, 2006; UNGOR *et al.*, 2006; SLY *et al.*, 2007). Esse teste foi primeiramente utilizado em Odontologia para testar materiais restauradores e tem sido uma alternativa na avaliação da adesão de materiais utilizados intracanal (STELZER *et al.*, 2014; TEDESCO *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2017; VERMA *et al.*, 2018).

A prática do teste de *push-out* realiza-se através da obtenção de fatias de 1 a 2mm de espessura, das raízes radiculares, perpendiculares ao longo eixo do dente. Essas fatias são acopladas a uma máquina de ensaio universal e uma força é aplicada no material intracanal até o seu deslocamento. A literatura descreve que o teste é comparável com as condições clínicas, apesar de suas limitações, sendo uma boa alternativa para avaliar a força de adesão dos materiais endodônticos às paredes dos canais radiculares (PANE *et al.*, 2013).

Diante de algumas lacunas ainda existentes na literatura e para melhor compreender a interação de diferentes cimentos endodônticos com a dentina irradiada do canal radicular, é importante que novos estudos laboratoriais sejam realizados.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência da radioterapia na estrutura dentária e na resistência de união de cimentos endodônticos às paredes dos canais radiculares.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar a resistência de união dos cimentos endodônticos à dentina intrarradicular em dentes submetidos à RDT;
- b) Avaliar a microdureza da dentina radicular antes e após a RDT;
- c) Comparar, através de análise em Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), os túbulos dentinários antes e após a RDT;
- d) Verificar a diferença composicional das amostras dentais via Espectrometria de RaioX por Energia Dispersiva (EDS), antes e após a RDT;
- e) Avaliar por microscopia óptica a integridade das fibras colágenas da dentina radicular através das colorações de dentes irradiados e não irradiados.

4 ARTIGO 1

O efeito da radioterapia na resistência de união de diferentes cimentos endodônticos.

Artigo formatado conforme normas do periódico *Journal of Endodontics*
(<https://www.jendodon.com/content/authorinfo>)

O efeito da radioterapia na resistência de união de diferentes cimentos endodônticos.

Resumo

Objetivos: O objetivo do presente estudo foi comparar a resistência de união (RU) de diferentes cimentos endodônticos com a dentina intrarradicular quando a radioterapia (RDT) foi realizada antes ou após o tratamento endodôntico. **Metodologia:** Cento e doze dentes humanos unirradiculares foram divididos em 3 grupos de acordo com o momento do tratamento endodôntico: antes da RDT (n = 40), após a RDT (n = 40) e sem RDT (n = 32). Os dois grupos de RDT foram irradiados com 70 Gy fracionados em 35 sessões (5 dias por semana, durante 7 semanas). Após o preparo químico mecânico dos canais radiculares a obturação foi realizada com guta-percha e diferentes cimentos: AH Plus, BioCSealer, BioRoot ou Endofill. A avaliação da RU foi realizada por meio do teste de *push-out*. As raízes foram seccionadas perpendicularmente ao seu longo eixo resultando em cinco fatias de 1 mm de espessura por raiz. Após o teste, foi realizada a análise do modo de falha. **Resultados:** No teste de *push-out* o cimento AHPlus apresentou maior RU em todos os grupos quando comparado aos demais cimentos endodônticos ($p < 0,01$). Os cimentos BioCSealer, BioRoot e Endofill apresentaram valores de RU mais baixos quando o tratamento endodôntico foi realizado antes da radioterapia. O modo de falha mais prevalente foi a falha mista, com exceção da falha adesiva identificada para Endofill em todos os subgrupos. **Conclusão:** A RDT não influenciou a RU do cimento AH Plus. No entanto, o tratamento endodôntico realizado antes da radioterapia foi associado a valores mais baixos de RU à dentina para os cimentos biocerâmicos, bem como para o Endofill.

Palavras-chave: resistência de união; dentina intrarradicular; radioterapia; cimentos endodônticos

Introdução

A radioterapia (RDT) é amplamente utilizada para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e pode ser empregada como o tratamento principal, ou em combinação, com cirurgia ou quimioterapia (1). No entanto, a RDT não é seletiva ao volume tumoral e causa efeitos colaterais adversos durante e após o tratamento (1). A RDT da região de cabeça e pescoço, pode resultar em complicações orais como mucosite, trismo, xerostomia, disgeusia e disfagia (1).

A RDT também afeta a estrutura dental, modificando a composição orgânica da dentina (2,3), reduzindo sua microdureza (4-7) e resistência à fratura (5,8). No entanto, o efeito da radiação na adesão dentinária ainda não está bem elucidado na literatura, pois enquanto alguns estudos referem que a irradiação afeta negativamente a adesão de materiais à estrutura dentinária (9-15), outros referem que a radiação não influencia esses procedimentos clínicos (16-18).

Outro efeito adverso tardio da RDT é a cárie relacionada à radiação (CRR), caracterizada por lesões cariosas de progressão rápida que resultam em extensa destruição da estrutura dentária (19). Ainda, pacientes submetidos à RDT também apresentam alto risco de desenvolver osteorradionecrose, doença de difícil tratamento que pode ser desencadeada por uma infecção odontogênica ou por um procedimento cirúrgico como a extração dentária (20). Considerando que os pacientes podem desenvolver CRR e/ou osteorradionecrose (19,20), o tratamento endodôntico é frequentemente indicado antes ou após a radioterapia (13,21).

Até o momento, não há um consenso na literatura sobre o protocolo de tratamento endodôntico ideal para pacientes submetidos à RDT. Além disso, existem muitos cimentos endodônticos com diferentes composições e diferentes interações com a dentina radicular, e não se sabe se a adesão desses cimentos à dentina intrarradicular é prejudicada pela radiação ionizante.

Assim, o objetivo do presente estudo foi comparar, *in vitro*, a resistência de união (RU) de diferentes cimentos endodônticos à dentina intrarradicular quando a RDT foi realizada antes ou após o tratamento endodôntico. A hipótese nula foi que o momento do tratamento endodôntico em pacientes que necessitam de RDT para tratamento do câncer não tem efeito sobre a RU dos cimentos endodônticos à dentina intrarradicular.

Materiais e métodos

Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi baseada nos estudos de da Cunha *et al.* (2016) e Lopes *et al.* (2020). Foi utilizado o software G*Power (versão 3.1.9.6; Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Alemanha) para análise, com $\alpha = 0,05$, poder (erro $1-\beta$) = 0,95 e tamanho do efeito $f = 0,80$. O tipo de análise de poder estatístico foi definido a priori. Para a análise estatística, o cálculo mostrou que cada grupo deveria conter no mínimo 8 dentes, sendo assim foram alocados 10 e 8 dentes para cada cimento endodôntico nos grupos experimentais e no grupo controle, respectivamente.

Seleção de amostra

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil (CAAE 79772117.0.0000.0121). Cento e doze dentes humanos uniradiculares, que incluíram pré-molares inferiores, incisivos centrais e laterais superiores; foram selecionados de um biobanco em Joaçaba, SC, Brasil. Os critérios de seleção foram dentes com canal único e reto, comprimento radicular de pelo menos 14 mm, ápice radicular completamente formado e ausência de curvatura do canal ou reabsorção apical. As amostras foram divididas aleatoriamente em 3 grupos: 1) tratamento endodôntico realizado antes da RDT ($n = 40$); 2) tratamento endodôntico realizado após RDT ($n = 40$); 3) controle – nenhuma RDT foi realizada antes ou após o tratamento endodôntico ($n = 32$).

Radioterapia

Os dois grupos experimentais foram irradiados com um acelerador linear Clinac 600 C/D, 6MV (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, EUA). Os dentes a serem irradiados foram alocados em um suporte plástico e imersos em água deionizada conforme relato anterior (11). O planejamento da radioterapia foi realizado por meio de tomografia computadorizada e do software Varian Eclipse (versão 11.0.47). Foi aplicado um total de 70 Gy de radiação, fracionadas em 35 sessões (2Gy por sessão), com frequência de 5 dias por semana durante 7 semanas, mesmo protocolo utilizado para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço. A

radioterapia foi realizada no Departamento de Radioterapia do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil).

Tratamento endodôntico

Para a realização do tratamento endodôntico, a coroa de cada dente foi seccionada 1 mm acima da junção cimento-esmalte, com o auxílio de uma ponta diamantada n°. 3203, (KG Sorensen, São Paulo, SP, Brasil) em alta rotação, sob refrigeração. Os canais foram acessados e explorados com lima K#10 (VDW GmbH, Munique, Alemanha) e a determinação do comprimento de trabalho (CT) foi pelo método direto subtraindo-se 1 mm do comprimento real do dente (CRD). O preparo endodôntico foi realizado pela técnica mecanizada recíproca com instrumentos Reciproc #50 (tamanho 50, conicidade 0,05; VDW) acionado por motor elétrico (VDW), no modo “RECIPROC ALL”, de acordo com as orientações do fabricante. Durante o preparo, os canais foram irrigados com 2 mL de hipoclorito de sódio (NaOCl) a 2,5% a cada avanço de 3 mm em direção a região apical, ainda, foi utilizado lima #15 como instrumento de patência, no CRD. Ao final da instrumentação, foi realizada a irrigação final com 3ml EDTA 17% por 3 minutos e irrigação final com 2ml de NaOCl a 2,5%, seguido pela aspiração e secagem dos canais com cones de papel absorvente (Dentsply Sirona, Charlotte, NC, EUA).

A obturação endodôntica foi realizada pela técnica de compactação lateral com guta-percha utilizando entre 3 a 4 cones acessórios de guta percha em cada dente, e foram utilizados 4 diferentes cimentos endodônticos em cada grupo experimental (n=10) e controle (n=8): AH plus (Dentsply Sirona, Alemanha); BioC Sealer (Angelus Indústria de Produtos Odontológicos S/A, Londrina, Paraná, Brasil); BioRoot (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, França) e Endofill (Dentsply Petrópolis Ind, Brasil). Imediatamente após o corte e compactação, o selamento cervical foi realizado com resina composta Z250 (Z250, 3M, St. Paul, MN, EUA) e armazenados em água destilada até o momento do teste de *push-out*. O período entre o tratamento endodôntico e o teste de *push-out* foi o mesmo para todas as amostras.

Teste de push-out

Cada dente foi incluído em um molde de 1,5cm² de resina acrílica (Jet Classic, Lang Dental Manufacturing Co. Inc., Wheeling, IL, EUA) para possibilitar o corte das amostras.

Após a inclusão, cada raiz foi seccionada perpendicularmente ao seu eixo longitudinal utilizando um disco de corte diamantado (Buehler, Lake Bluff, IL, EUA), acoplado a uma máquina de corte (Isomet 1000, Buehler), sob refrigeração constante. Foram obtidas 5 fatias de cada dente de 1 mm de espessura. A espessura de cada fatia foi individualmente medida com paquímetro digital (Mitutoyo, Tóquio, Japão).

Para o teste de *push-out*, os cortes foram fixados a uma base metálica de aço inoxidável contendo um orifício de 2,5 mm de diâmetro na região central, acoplado na porção inferior da máquina de ensaio universal Instron, Modelo 4444 (Instron, Canton, MA, EUA). O conduto radicular obturado foi posicionado na mesma direção do orifício da base metálica com sua face cervical voltada para baixo. Uma haste metálica, com ponta ativa compatível com o diâmetro da obturação radicular, que variou de 0,50 a 0,70 mm de diâmetro, fixada na porção superior da máquina de ensaio universal foi acionada com uma velocidade de cruzeta de 0,5 mm/min, até o deslocamento da obturação.

A força necessária para o deslocamento da obturação foi aferida em Newton (N) e convertida em MPa. A área de superfície adesiva foi medida individualmente e usada para calcular a resistência de união (9). A avaliação do tipo de fratura ocorrida na interface dentina-material obturador foi realizada por meio do estereomicroscópio (SZ60; Olympus, Tokyo, Japão) sob aumento de 40x. As amostras foram avaliadas separadamente por terços: cervical, médio e apical. Os tipos de fratura foram classificados como fratura adesiva, com falha na interface dentina e material obturador, falha coesiva, com falha no material obturador ou na dentina, e falha mista, com falha no material obturador e dentina (11).

Microscopia eletrônica de varredura

Para a análise microscopia eletrônica de varredura (MEV) (JEOL JSM-6390LV, Tóquio, Japão), os espécimes foram preparados e as áreas mais representativas foram examinadas sob ampliações de 100 e 1000 vezes para avaliar os modos de falha, como descrito anteriormente (Figura 1).

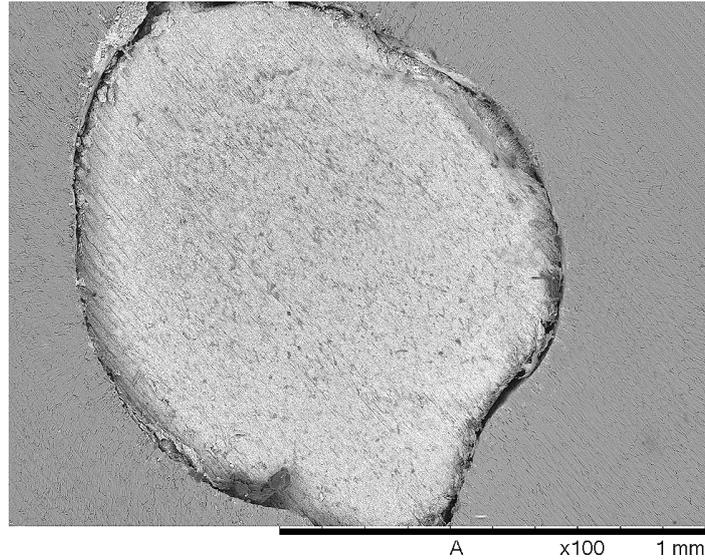


Figura 1. Imagem representativa em MEV na avaliação do modo de falha (x100).

Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade e variância por meio do teste de Shapiro-Wilk e teste de Levene modificado, respectivamente, antes do uso de testes estatísticos paramétricos. A análise dos três grupos experimentais e dos quatro cimentos endodônticos foi realizada usando análise de variância de dois fatores, usando “radioterapia” e “cimento” como os dois fatores. Comparações post-hoc pareadas foram realizadas usando o teste de Tukey. Cada terço radicular (cervical, médio ou apical) foi tratado como um subgrupo separado para cada cimento. A análise do modo de falha foi realizada pelo método qui-quadrado de Pearson. Todas as análises foram realizadas com o *software IBM SPSS Statistics* versão 22.0 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, EUA). Para todos os testes, a significância estatística foi pré-estabelecida em $\alpha = 0,05$.

Resultados

Quanto ao fator “cimento”, o AH Plus demonstrou maiores valores de RU em todos os terços radiculares e em todos os grupos testados, quando comparado aos demais cimentos ($p <$

0,01). Para o fator “radioterapia”, houve diferença estatística entre os grupos testados ($p < 0,05$). (Tabela 1).

O cimento BioC apresentou valores de RU significativamente menores no terço médio ($p = 0,002$) e terço apical ($p = 0,002$) no grupo experimental com tratamento endodôntico realizado antes da radioterapia, quando comparado ao grupo controle ou o grupo em que o tratamento endodôntico foi realizado após a radioterapia. Quanto aos tipos de falhas, o cimento AH Plus apresentou 45% de falhas coesivas e 52,5% de falhas mistas no grupo controle, enquanto nos demais grupos experimentais prevaleceu a falha mista. Nos cimentos biocerâmicos BioC Sealer e BioRoot, a falha mista foi a mais frequente. No Endofill, foi observada falha adesiva em todos os espécimes, independentemente do grupo no qual esse cimento foi utilizado (Tabela 2).

Tabela 1. Média e desvio-padrão dos valores de RU de todos os grupos.

Cimento endodôntico	Terço radicular	Antes RDT	Após RDT	Sem RDT	p-valor
Ah Plus	Cervical	2.61± 0.94 ^a	2.26 ± 1.01 ^a	2.53 ± 1.39 ^a	0.774
	Médio	3.32 ± 1.75 ^a	3.18 ± 0.75 ^a	3.10 ± 1.82 ^a	0.949
	Apical	5.13 ± 2.45 ^a	3.54 ± 1.61 ^a	4.90 ± 3.12 ^a	0.373
BioC Sealer	Cervical	0.84 ± 0.54 ^b	1.87 ± 1.58 ^b	1.50 ± 0.76 ^b	0.123
	Médio	0.56 ± 0.25 ^B	1.13 ± 0.61 ^b	1.72 ± 0.84 ^b	0.002
	Apical	0.57 ± 0.61 ^B	2.00 ± 1.24 ^b	4.13 ± 3.09 ^b	0.002
BioRoot	Cervical	0.79 ± 0.42 ^C	1.62 ± 1.94 ^c	1.50 ± 0.76 ^c	0.039
	Médio	0.79 ± 0.40 ^C	1.75 ± 2.08 ^c	1.72 ± 0.84 ^c	0.019
	Apical	0.84±0.32 ^C	2.26 ± 2.03 ^c	4.12 ± 3.08 ^c	0.020
Endofill	Cervical	0.45 ± 0.43 ^D	0.82 ± 0.42 ^d	1.15 ± 0.36 ^d	0.017
	Médio	0.84 ± 0.68 ^d	1.04 ± 0.59 ^d	1.47 ± 0.83 ^d	0.222
	Apical	0.87 ± 0.46 ^D	1.06 ± 0.44 ^d	1.80 ± 1.01 ^d	0.040

* G1 – tratamento endodôntico realizado antes da RDT; G2 - tratamento endodôntico realizado após RDT. A comparação foi realizada entre as colunas, sendo letra maiúscula o terço radicular que teve diferença significativa ($P < 0.05$).

Tabela 2. Tipos de falhas de acordo com o cimento endodôntico e a intervenção.

Cimento endodôntico	Falha	Antes RDT (%)	Após RDT (%)	Sem RDT (%)	p-valor
Ah Plus	Adesiva	31,3**	4,4	2,5	0,001
	Coesiva	12,5	22,2	45**	
	Mista	56,3	73,3	52,5	
BioC Sealer	Adesiva	45,7	18,6**	54,1	0,001
	Coesiva	---	4,7	6,6	
	Mista	54,3	76,7	39,3	
BioRoot	Adesiva	31,5	40	24,4	0,241
	Coesiva	5,6	0	9,8	
	Mista	63	60	65,9	
Endofill	Adesiva	100	100	100	0,176
	Coesiva	0	0	0	
	Mista	0	0	0	

* A comparação foi realizada entre as colunas, sendo o símbolo ** o tipo de falha que apresentou diferença estatística na comparação entre os grupos ($P < 0.05$).

Discussão

Nesta pesquisa avaliamos 4 diferentes cimentos endodônticos em relação a RDT, sendo que o AHPlus apresentou melhores resultados nos valores de RU, e a RDT não afetou a adesividade desse cimento. Por outro lado, nas análises dos cimentos biocerâmicos observamos menores valores de RU quando o tratamento endodôntico foi realizado antes do RDT.

A RDT é uma das principais terapias para o câncer de cabeça e pescoço, e a dose de tratamento varia de 50 a 70Gy (1). Para simular as condições clínicas, o protocolo de radioterapia utilizado em nosso estudo foi uma dose fracionada de 70Gy, a dose máxima

terapêutica de radioterapia para esse tipo de câncer (1,3). Apesar do benefício da RDT para o controle da doença, ela não é seletiva à área tumoral, e como já citado, pode causar diversos efeitos colaterais na cavidade oral (1) e também na estrutura dentária (2-4, 8, 22).

A influência da RDT na RU de materiais odontológicos a estrutura dentária e sua repercussão em procedimentos odontológicos têm sido alvo de muitas pesquisas (9-18). Naves *et al.* (23) avaliaram o efeito da RDT na RU de restaurações de resina composta em esmalte e dentina realizadas antes e após a RDT, e observaram que a radiação teve um efeito deletério na RU quando os procedimentos restauradores foram realizados após a radiação; o mesmo foi observado em outros estudos (14, 15). Por outro lado, Cunha *et al.* (16) e Galetti *et al.* (17) observaram que a RU não foi influenciada pela RDT em procedimentos restauradores. Apesar dos efeitos deletérios da RDT na estrutura dentária, eles não foram suficientes para influenciar a RU dos materiais restauradores (16). Uma revisão sistemática realizada por Troconis *et al.* (2017), concluiu que a RDT não teve influência no comportamento mecânico das resinas compostas e sistemas adesivos quando a radiação é realizada após o procedimento, no entanto, teve valores mais baixos de RU quando os procedimentos restauradores foram realizados após a RDT. A revisão ainda refere que os estudos avaliados foram limitados e controversos, deixando dúvidas sobre o real efeito da RDT nos procedimentos restauradores.

A resistência de união dos cimentos endodônticos à dentina intrarradicular é considerada um fator importante a ser avaliado nos tratamentos endodônticos, pois uma adesão adequada do cimento à dentina é importante para proporcionar um bom selamento da obturação e também para evitar seu deslocamento durante procedimentos clínicos como a colocação de retentores intrarradiculares (25, 26).

Em nosso estudo, foi avaliado o efeito da RDT na resistência de união de 4 cimentos endodônticos em 3 situações, antes da RDT, após a RDT e sem a RDT. Em relação ao AHPlus, foram observados maiores valores de RU em relação aos demais cimentos. Além disso, a RDT não teve influência deletéria na resistência de união do AHPlus, sugerindo que esse cimento pode ser uma boa escolha clínica em pacientes submetidos à RDT ou naqueles que serão tratados com radiação. A RDT também não influenciou o selamento coronário de dois cimentos endodônticos, AHPlus e Resilon com Epiphany SE (27). O mesmo foi observado no selamento apical (18), concluindo que cimentos endodônticos à base de resina são seguros de serem utilizados em pacientes irradiados. Em contrapartida, o estudo de Martins *et al.* (11) observaram efeito negativo da RDT na resistência de união do AHPlus e MTAFillapex, no entanto o cimento AHPlus apresentou valores maiores no grupo irradiado e controle quando

comparado ao MTA Filapex. Resultado semelhante foi observado no estudo de Paiola *et al.* (28), no qual o AH Plus apresentou menores valores de resistência de união após RDT, e a irrigação final com quitosana apresentou melhores resultados. Ainda a RDT afetou negativamente a RU de pinos de fibra à dentina intrarradicular (13). O mesmo foi observado por Yamin e colaboradores (2018), onde a RDT foi associada a valores menores de RU de pinos de fibra e uma menor adaptação na interface dentina radicular/cimento resinoso.

O AH Plus é um cimento endodôntico à base de resina epóxi que é considerado o padrão ouro para obturação radicular, apresentando excelentes propriedades físico-químicas, incluindo alta resistência de união à dentina radicular, biocompatibilidade, boa adaptação e radiopacidade, e fluidez adequada, proporcionando melhor selamento (26, 29). A adesão do AH Plus é o resultado de uma interação química com a rede de colágeno da dentina radicular, resultando em ligações covalentes entre os anéis epóxi e os grupos amina de colágeno expostos (26). É descrito na literatura que a RDT interfere na integridade das fibras de colágeno (4), mas em nosso estudo não foi capaz de influenciar a resistência de união do AH Plus.

Os cimentos biocerâmicos apresentam silicato de cálcio em sua composição e foram desenvolvidos com base na biocompatibilidade e comportamento bioativo favorecendo o processo de cicatrização periapical (30). Sugere-se que esses cimentos apresentem resistência de união semelhante ao AH Plus (30). Em nosso estudo, avaliamos o Bio-C Sealer e o BioRoot, e eles apresentaram valores de RU inferiores em relação ao AH Plus em todos os grupos testados. Nagas *et al.* (31) observaram que os cimentos biocerâmicos necessitam da presença de umidade da dentina para melhor comportamento mecânico. Apesar dos achados obtidos por esses autores, pesquisas que avaliaram a influência da umidade do canal radicular na resistência de união mostraram que quando o canal radicular estava muito seco (uso de álcool), os valores de resistência de união são semelhantes (32) ou superiores (33) aos quando seco com pontas de papel absorvente. Cardoso *et al.* (34) avaliaram diferentes protocolos de secagem do canal radicular e não observaram diferença estatística na RU dos cimentos AH Plus e Sealer Plus. Nesta pesquisa, usamos pontas de papel para secar a dentina radicular antes da obturação para todos os cimentos endodônticos.

No nosso estudo também foi observado baixos valores de RU do Bio-C Sealer e do grupo BioRoot que tiveram tratamento endodôntico realizado antes da RDT, o que demonstra uma influência da RDT na interação cimento-dentina. Os cimentos biocerâmicos são materiais bioativos com capacidade de formar hidroxiapatita durante o processo de presa que seria responsável por criar uma ligação entre a dentina e o cimento (32,33). Um dos efeitos colaterais

da RDT é a alteração orgânica e inorgânica nos dentes reduzindo a porcentagem de cálcio (Ca) e fósforo (P) (2,3), compostos da hidroxiapatita (35). Isso poderia explicar os baixos valores de resistência de união dos cimentos biocerâmicos com tratamento endodôntico realizado antes da RDT, sugerindo que a hidroxiapatita formada durante o processo de presa desses cimentos foi afetada pela RDT, reduzindo a adesão (8). A respeito dos tipos de falha houve predominância de falhas mistas no AHPlus, BioC Sealer e Bioroot, mas no grupo de tratamento endodôntico antes da RDT houve um aumento de falhas adesivas para esses cimentos. Sobre o Endofill, a falha adesiva foi observada em todos os grupos. No estudo de Martins *et al.* (11) a RDT não influenciou o modo de falha no grupo MTAFilapex. As falhas adesivas predominaram nas amostras irradiadas e não irradiadas, mas no AHPlus a falha adesiva aumentou após a RDT.

É inegável que a RDT apresenta efeitos deletérios na estrutura dental (2-4,6), mas o efeito dela em procedimentos odontológicos ainda é controverso na literatura. É importante mencionar que existe um efeito indireto da radiação, uma vez que a RDT afeta a composição salivar, é descrito que com 20Gy aproximadamente 80% da função glandular fica comprometida, chegando a 95% de dano ao final do tratamento (6). Além disso, é indicado na literatura uma alteração nas propriedades antibacterianas, viscosidade e pH salivar após a RDT, favorecendo a desmineralização dos elementos dentários, aumentando a cárie relacionada à radiação (6). Essas alterações podem ser um fator importante nos procedimentos odontológicos influenciando os resultados clínicos.

Poucos estudos com o efeito da RDT no tratamento endodôntico são descritos na literatura, e mais estudos são necessários para melhorar as decisões clínicas em pacientes submetidos ao tratamento radioterápico. O resultado deste estudo pode ajudar a decidir qual cimento endodôntico apresentará melhor comportamento quando submetidos à RDT e pode contribuir para melhorar os cuidados bucais de pacientes tratados com radiação.

Conclusão

O momento da RDT (antes ou depois do tratamento endodôntico) não influenciou a resistência de união do cimento à base de resina epóxica. Mas, com o uso dos cimentos

biocerâmicos e do cimento à base de óxido de zinco e eugenol, ocorreram valores mais baixos de resistência de união à dentina quando o tratamento endodôntico foi realizado antes da RDT.

Referências

1. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol* 2021; 121.
2. Campi LB, Lopes FC, Soares LES, de Queiroz AM, de Oliveira HF, Saquy PC, et al. Effect of radiotherapy on the chemical composition of root dentin. *Head Neck*. 2019;41(1):162-9.
3. Velo M, Farha ALH, da Silva Santos PS, et al. Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin in vitro. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(8):2871-78.
4. Goncalves LM, Palma-Dibb RG, Paula-Silva FW, et al. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *J Dent*. 2014;42(8):986-92.
5. Novais VR, Soares PB, Guimaraes CM, et al. Effect of Gamma Radiation and Endodontic Treatment on Mechanical Properties of Human and Bovine Root Dentin. *Braz Dent J*. 2016;27(6):670-4.
6. Lieshout HF, Bots CP. The effect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2014;18(1):17-24.
7. Sever EK, Tarle A, Vukelja J, et al. Direct Induced Effects of Standard and Modified Radiotherapy Protocol on Surface Structure of Hard Dental Tissue. *Acta Stomatol Croat*. 2021; 55(4): 334-345.
8. Türker SA, Kaşıkçı S, Özyürek EU, et al. The effect of radiotherapy delivery time and obturation materials on the fracture resistance of mandibular premolars. *Clin Oral Investig*. 2021 Mar;25(3):901-905.
9. Lopes FC, Roperto R, Akkus A, et al. Effect of carbodiimide and chlorhexidine on the bond strength longevity of resin cement to root dentine after radiation therapy. *Int Endod J*. 2020;53(4):539-52.
10. Freitas ES, Zago NL, Bertolazzo CA, et al. Effect of radiotherapy, adhesive systems and doxycycline on the bond strength of the dentin-composite interface. *Am J Dent*. 2016;29(6):352-6.
11. Martins CV, Leoni GB, Oliveira HF, et al. Influence of therapeutic cancer radiation on the bond strength of an epoxy- or an MTA-based sealer to root dentine. *Int Endod J* 2016;49(11):1065-72.

12. Yamin PA, Pereira RD, Lopes FC, et al., Longevity of bond strength of resin cements to root dentine after radiation therapy. *Int Endod J* v. 51, n. 11, p. 1301-1312, 2018.
13. Can EDB, Barut G, Işık V, et al. Push-out bond strength of fiber posts to irradiated and non-irradiated intraradicular dentin. *Clin Oral Investig* 2022; Ago 18.
14. Arid J, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF, et al. Radiotherapy impairs adhesive bonding in permanent teeth, *Support Care Cancer*, 2020 Jan;28(1):239-247.
15. Rodrigues RB, Soares CJ, Simamoto Junior PC, et al. Influence of radiotherapy on the dentin properties and bond strength. *Clin Oral Investig* 2018 Mar;22(2):875-883.
16. da Cunha SR, Ramos PA, Haddad CM, et al. Effects of Different Radiation Doses on the Bond Strengths of Two Different Adhesive Systems to Enamel and Dentin. *J Adhes Dent* 2016;18(2):151-6.
17. Galetti R, Santos-Silva AR, Antunes AN, et al. Radiotherapy does not impair dentin adhesive properties in head and neck cancer patients. *Clin Oral Investig* 2014;18(7):1771-8.
18. Bodrumlu E, Avsar A, Meydan AD, Tuloglu N. Can radiotherapy affect the apical sealing ability of resin-based root canal sealers? *J Am Dent Assoc* 2009;140(3):326-30.
19. Moore C, McLister C, Cardwell C, et al. Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review *Oral Oncol* 2020 Jan;100:104484.
20. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-43.
21. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J* 2014;59(1):20–28.
22. Walker MP, Wichman B, Cheng AL, et al. Impact of Radiotherapy Dose on Dentition Breakdown in Head and Neck Cancer Patients. *Pract Radiat Oncol.* 2011;1(3):142-8.
23. Naves LZ, Novais VR, Armstrong SR, et al. Effect of gamma radiation on bonding to human enamel and dentin. *Support Care Cancer.* 2012;20(11):2873-8.
24. Troconis CCM, Santos-Silva AR, Brandão TB, et al. Impact of head and neck radiotherapy on the mechanical behavior of composite resins and adhesive systems: A systematic review. *Dent Mater.* 2017; 33(11):1229-1243.
25. Silva E, Canabarro A, Andrade M, et al. Dislodgment Resistance of Bioceramic and Epoxy Sealers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2019;19(3):221-35.
26. Sousa-Neto MD, Silva Coelho FI, Marchesan MA, et al. Ex vivo study of the adhesion of an epoxy-based sealer to human dentine submitted to irradiation with Er: YAG and Nd: YAG lasers. *Int Endod J.* 2005;38(12):866-70.

27. Bodrumlu EH, Bodrumlu E. Effect of radiotherapy on the coronal-sealing ability of two different root canal sealing materials. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(8):1008-11.
28. Paiola FG, Lopes FC, Mazzi-Chaves JF, et al. How to improve root canal filling in teeth subjected to radiation therapy for cancer. *Braz Oral Res.* 2018;32:e121.
29. Souza SF, Bombana AC, Francci C, et al. Polymerization stress, flow and dentine bond strength of two resin-based root canal sealers. *Int Endod J.* 2009;42(10):867-73.
30. Silva Almeida LH, Moraes RR, Morgental RD, Pappen FG. Are Premixed Calcium Silicate-based Endodontic Sealers Comparable to Conventional Materials? A Systematic Review of In Vitro Studies. *J Endod.* 2017;43(4):527-35.
31. Nagas E, Uyanik MO, Eymirli A, et al. Dentin moisture conditions affect the adhesion of root canal sealers. *J Endod.* 2012;38(2):240-4.
32. Zhang W, Li Z, Peng B. Assessment of a new root canal sealer's apical sealing ability. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(6):e79-82.
33. Loushine BA, Bryan TE, Looney SW, et al. Setting properties and cytotoxicity evaluation of a premixed bioceramic root canal sealer. *J Endod.* 2011;37(5):673-7.
34. Cardoso IV, Seixas-Silva ML, Rover G, et al. Influence of different root canal drying protocols on the bond strength of a bioceramic endodontic sealer, *Giornale Italiano di Endodonzia* 2021; 36(1).
35. Lu HB, Campbell CT, Graham DJ, Ratner BD. Surface characterization of hydroxyapatite and related calcium phosphates by XPS and TOF-SIMS. *Anal Chem.* 2000;72(13):2886-94.

4 ARTIGO 2

**O efeito da radioterapia na microdureza da estrutura dentária:
um estudo *in vitro*.**

Artigo formatado conforme normas do periódico *Journal of Endodontics*
(<https://www.aae.org/specialty/publications-research/journal-of-endodontics/joe-authors/guidelines-publishing-papers-joe/>)

O efeito da radioterapia na microdureza da estrutura dentária: um estudo *in vitro*.

Resumo

A radioterapia (RDT) é uma modalidade terapêutica amplamente utilizada no câncer de cabeça e pescoço. No entanto, apresenta vários efeitos colaterais na cavidade oral e na estrutura dentária. Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da RDT na microdureza da estrutura dentária. Metodologia: Foram selecionados quinze caninos humanos de um biobanco. As amostras foram seccionadas longitudinalmente, e uma hemisseção de cada espécime foi incluída em resina acrílica. Após o polimento, a microdureza superficial de esmalte, dentina coronária e radicular (terços cervical, médio e apical) foram medidas através do teste de Knoop. A RDT foi realizada com frações diárias de 2 Gy, cinco dias por semana, durante sete semanas, resultando em uma dose total de 70 Gy. Após a RDT, o teste de microdureza foi realizado novamente nas mesmas regiões. Os dados foram analisados pelo teste t com um nível de significância de 5%. Resultados: A microdureza da superfície do esmalte ($p = 0,024$), dentina coronária ($p < 0,01$), e dentina radicular ($p < 0,015$) diminuiu após a RDT. Conclusões: Este estudo observou que a radiação ionizante afeta a microdureza do esmalte e da dentina dos dentes permanentes, o que pode tornar a estrutura dental mais suscetível a fraturas ou cáries relacionadas à radiação.

Palavras-chave: Radioterapia. Neoplasias Bucais. Dureza. Dente.

Introdução

A radioterapia (RDT) é uma das principais terapias para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço (1). No entanto, embora a RDT promova o controle locorregional da doença, está associada a diversos efeitos colaterais na cavidade oral, como mucosite, disgeusia, hipossalivação, disfagia, infecções oportunistas, trismo, osteorradionecrose e cárie relacionada à radiação (CRR) (2,3).

Além disso, a RDT tem um efeito deletério na estrutura dentária, como alteração morfológica na dentina com presença de trincas, obliteração dos túbulos dentinários, fragmentação das fibras colágenas (4), deficiência de proteínas e minerais quando comparado aos dentes não irradiados (5), e um aumento da porosidade e perda total do esmalte, levando à exposição da dentina (6,7). Estudos anteriores relataram que a RDT afeta a microdureza dos dentes decíduos (8,9) bem como a dentição permanente (10-14). E enquanto alguns estudos observaram que a RDT reduz a microdureza de esmalte e dentina (8, 15-17), outros observaram efeito deletério apenas na dentina (4), e os resultados diferiram dependendo da dose de RDT e da área avaliada (10).

Estudos que avaliaram a influência da RDT na microdureza dentária analisaram o esmalte e a dentina coronária e radicular separadamente, ou seja, nenhum deles analisou a microdureza de todas essas áreas em um mesmo dente. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a microdureza do esmalte e da dentina de dentes permanentes antes e após o RDT. A hipótese nula testada foi que a microdureza das áreas selecionadas do mesmo dente não mudaria após a RDT.

Materiais e métodos

Seleção da amostra

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE n. 14579519.7.0000.0121), e foram utilizados 15 caninos humanos retos uniradiculares selecionados de um biobanco. Os critérios de seleção foram dentes completamente formados com canal único e reto, ausência de curvatura ou reabsorção apical.

Preparo de amostra

Os dentes foram seccionados longitudinalmente no sentido vestibulo-lingual com disco diamantado dupla face 0,10 × 22,00 mm (KG Sorensen, São Paulo, Brasil) acoplado em baixa rotação (Kavo, Joinville, Brasil). Uma hemissecção de cada amostra foi incluída em resina acrílica (JET, Clássico, SP, Brasil) dentro de um cilindro de policloreto de vinila (PVC) de 1 cm de altura (Tigre, Joinville, Brasil).

As amostras foram então polidas sequencialmente, com auxílio de uma Politriz DP-10 (Panambra, São Paulo, São Paulo, Brasil), e discos de carboneto de silício (SiC) de granulações decrescentes 400, 600, 800 e 1200 (Norton, Campinas, Brasil) por 1 min cada sob irrigação constante. O polimento final foi realizado usando discos de feltro e pastas à base de alumina com granulação decrescente (0,1 e 0,05 μm), por 1 min, em baixa rotação, e após foram cuidadosamente lavadas em água corrente. Em seguida, as amostras foram marcadas para identificação e foi realizada uma marcação permanente em esmalte, dentina coronária e dentina radicular (terços cervical, média e apical) (Figura 1).



Figura 1. Preparo da amostra fixada na placa de vidro com o auxílio de uma fita dupla-face.

Teste de microdureza

A microdureza de cada dente foi aferida com um edentador de Knoop sob aumento de 40x (Shimadzu HMV2; Newage Testing Instruments, Inc., Southampom, EUA), após aplicação de carga de 50 g, durante 5 segundos. Para o valor de microdureza foi realizada uma média de 3 indentações com distâncias de 100 μm entre elas em áreas pré-determinadas: esmalte, dentina

coronária, e terços cervical, médio e apical da dentina radicular. Os valores de *Knoop Hardness Number* (KHN) foram calculados com base nas diagonais da indentação estabelecida pelo aparelho usando um microscópio óptico (Shimadzu HMV2, ampliação de 40X) (Figura 2). Após a RDT, as amostras foram submetidas a uma nova avaliação de microdureza com a mesma metodologia descrita.

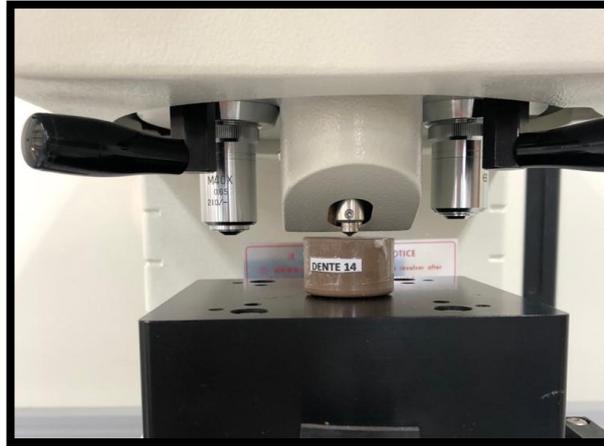


Figura 2. Teste de microdureza no microdurômetro (Shimadzu HMV2).

Protocolo de radioterapia

Após a primeira avaliação de microdureza, as amostras foram alocadas em um suporte plástico, imersas em água deionizada conforme relato anterior (18), e submetidas a um protocolo de RDT utilizando um acelerador linear Clinac 600 C/D, 6MV (Varian, Palo Alto, EUA) no Departamento de Radioterapia do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON, Florianópolis, Brasil). O planejamento do RDT foi realizado por meio de tomografia computadorizada e do software Varian Eclipse versão 11.0.47 (Figura 3). O protocolo aplicado foi de 70 Gy fracionados em 35 seções (2 Gy por dia), cinco dias por semana, durante sete semanas, semelhante ao protocolo utilizado para tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do *software IBM SPSS Statistics* versão 22.0 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, EUA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição normal dos dados e o teste de Levene para determinar

a igualdade de variâncias. Os valores de microdureza foram expressos em média e desvio-padrão e a comparação das amostras irradiadas e não-irradiadas foi realizada pelo teste t para amostras independentes, considerando um nível de significância de 5%.

Resultados

Quando comparado aos valores antes da RDT, a microdureza foi afetada pela RDT em todas as áreas avaliadas. A microdureza da superfície foi menor após a radiação em esmalte ($p = 0,024$), dentina coronária ($p < 0,01$), terço apical ($p < 0,01$), terço médio ($p < 0,01$) e terço cervical ($p = 0,015$) (Tabela 1).

Tabela 1. Média e desvio padrão dos valores de microdureza.

	Antes RDT (kgf/mm ² ± SD)	Após RDT (kgf/mm ² ± SD)	p-valor*
Esmalte	289,8 ± 69	238 ± 48,1	0,024
Dentina coronária	53,5 ± 14,4	36,1 ± 6,9	< 0,01
Terço cervical	46,8 ± 13,5	35 ± 11,1	0,015
Terço médio	47,9 ± 11,6	34,4 ± 10,8	< 0,01
Terço apical	46,3 ± 13,8	30,7 ± 8,1	< 0,01

*RDT, Radioterapia. *teste t para amostras independentes (P < 0.05).*

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a analisar a microdureza do esmalte, dentina coronária e radicular (terços cervical, médio e apical) em um mesmo dente. Os resultados mostraram redução da microdureza após a RDT em todas as áreas, sugerindo que a radiação afeta a dureza superficial dos dentes. Portanto, a hipótese nula foi rejeitada.

A RDT é uma importante modalidade de tratamento para o câncer de cabeça e pescoço (19). No entanto, a radiação ionizante não é seletiva para a região tumoral, podendo causar diversos efeitos colaterais em estruturas adjacentes como os dentes (1). O efeito direto da radiação na estrutura dentária ainda não está completamente elucidado na literatura. A RDT pode afetar a microdureza dental em várias regiões, como dentina coronária (5, 15, 16), dentina

na junção esmalte-dentina (10) e dentina radicular (11,17), tanto em dentes decíduos (8,9), quanto na dentição permanente (10-14).

No presente estudo, observou-se redução da microdureza do esmalte, corroborando com os resultados de estudos anteriores (8, 12, 13,15, 16). Essa redução dos valores de microdureza pode ser decorrente da alteração nos componentes orgânicos e inorgânicos dos dentes causada pela RDT. O esmalte é composto de 92-96% de matéria inorgânica, principalmente fosfato de cálcio na forma de cristais de hidroxiapatita (20, 21), e esses componentes são afetados pela RDT (8, 17, 22). Além disso, Gonçalves *et al.* (4) observaram que a microdureza foi reduzida após 30 Gy de radiação; entretanto, após 60 Gy, não foram observadas alterações.

Além disso, foi observado no nosso estudo a redução da microdureza da dentina coronária após a RDT, de acordo com outros relatos (4, 9, 10, 11,15, 16). Em contrapartida, o estudo de Rodrigues *et al.* (23) observou um aumento da microdureza após a radiação. A alteração dessa característica mecânica da dentina também pode ser decorrente das alterações nos componentes inorgânicos (8, 17, 22, 24) e na composição orgânica da dentina, afetando assim o colágeno (4, 25). Ainda, a RDT interage com a água liberando H⁺ e OH⁻, que podem interagir com outros íons (17, 26). Essas mudanças no substrato podem influenciar a microdureza superficial.

Poucos estudos avaliaram a microdureza da dentina radicular após RDT (11,17). No nosso estudo, observou-se redução da microdureza após 70 Gy nos terços cervical, médio e apical, reforçando os achados de Novais *et al.* (11), que observaram a redução da microdureza quando o tratamento endodôntico foi realizado em associação com a RDT (11). Além disso, Velo *et al.* (17) observaram uma redução na microdureza na face vestibular do terço cervical da raiz após 55 Gy e 70 Gy de radiação. No presente estudo, foram utilizados 70 Gy de radiação, pois é a dose máxima prescrita para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço, onde a dose mínima é de 50 Gy, destacando a alta probabilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais nos dentes devido a RDT nessa região. A dentina coronária apresentou valores de microdureza maiores que a dentina radicular independente da presença da RDT, sugerindo que a dentina radicular é menos mineralizada que a dentina coronária.

Uma das consequências da redução da microdureza é o aumento do risco de desenvolver CRR, doença caracterizada pela agressividade e rápida progressão que acomete a porção cervical do dente, levando à destruição coronária (27, 28), comprometimento da estrutura dentária e da vitalidade pulpar, podendo resultar na perda completa do elemento dental (2,29). Tem prevalência estimada de 24% entre pacientes submetidos à RDT (30), e pode aparecer

alguns meses após o término do tratamento. Há evidências de que as alterações nas propriedades mecânicas dos dentes devido à RDT são importantes na patogênese da CRR (1). Ainda, uma redução na microdureza pode tornar o dente mais suscetível à fadiga e fratura (1, 2, 31). Outro fator importante são os efeitos indiretos da RDT na estrutura dentária, como redução do fluxo e qualidade salivar (1, 32), modificações que também podem interferir na estrutura dentária.

Do ponto de vista clínico, é importante considerar procedimentos que possam melhorar as características mecânicas dos dentes irradiados e reduzir os efeitos nocivos da RDT. Pesquisas devem ser realizadas utilizando substâncias remineralizantes para reduzir as consequências da RDT nas estruturas dentárias. Wu *et al.* (2020) avaliaram a influência de diferentes procedimentos na prevenção da cárie e observaram que o uso de resina com verniz fluoretado ou caseína fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP) promoveu a remineralização do esmalte irradiado e melhorou a microdureza após a RDT. Soares *et al.* (2011) observaram que a clorexidina 0,12% como enxaguatório bucal apresentou efeito protetivo contra danos na dentina coronária irradiada, e o fluoreto de sódio 0,05% recuperou as propriedades mecânicas do esmalte irradiado. As mesmas substâncias foram avaliadas por Abdalla *et al.* (2017) em esmalte e cimento submetidos à RDT e foi observado que ambas as substâncias possuem efeito protetor contra a redução da microdureza, mas o fluoreto de sódio apresentou melhores resultados.

Com relação ao efeito da RDT na microdureza da dentina radicular, principalmente no tratamento endodôntico (11), a redução da microdureza pode facilitar a ação dos instrumentos endodônticos (31), entretanto, pode tornar os dentes mais suscetíveis a fraturas. Assim, diferentes protocolos devem ser estabelecidos para o manejo endodôntico de pacientes submetidos à RDT.

Conclusão

Neste estudo, foi observada uma redução significativa na microdureza em todas as áreas avaliadas, incluindo dentina coronária e radicular, o que impacta na condição clínica dos pacientes após o tratamento radioterápico. Mais estudos devem ser realizados para investigar procedimentos que possam reduzir os danos causados pela RDT.

Referências

1. Lieshout HF, Bots CP. The effect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2014;18(1):17-24.
2. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.
3. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017;6(12):2918-31.
4. Goncalves LM, Palma-Dibb RG, Paula-Silva FW, Oliveira HF, Nelson-Filho P, Silva LA, et al. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *J Dent*. 2014;42(8):986-92.
5. Reed R, Xu C, Liu Y, Gorski JP, Wang Y, Walker MP. Radiotherapy effect on nano-mechanical properties and chemical composition of enamel and dentine. *Arch Oral Biol*. 2015;60(5):690-7.
6. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Luckel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. 2006;7(4):326-35.
7. Walker MP, Wichman B, Cheng AL, Coster J, Williams KB. Impact of Radiotherapy Dose on Dentition Breakdown in Head and Neck Cancer Patients. *Pract Radiat Oncol*. 2011;1(3):142-8.
8. Marangoni-Lopes L, Rovai-Pavan G, Steiner-Oliveira C, Nobre-Dos-Santos M. Radiotherapy Reduces Microhardness and Mineral and Organic Composition, and Changes the Morphology of Primary Teeth: An in vitro Study. *Caries Res*. 2019;53(3):296-304.
9. de Siqueira Mellara T, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF, Garcia Paula-Silva FW, Nelson-Filho P, da Silva RA, et al. The effect of radiation therapy on the mechanical and morphological properties of the enamel and dentin of deciduous teeth--an in vitro study. *Radiat Oncol*. 2014;22;9:30.
10. Lu H, Zhao Q, Guo J, Zeng B, Yu X, Yu D, et al. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):5.
11. Novais VR, Soares PB, Guimaraes CM, Schliebe LR, Braga SS, Soares CJ. Effect of Gamma Radiation and Endodontic Treatment on Mechanical Properties of Human and Bovine Root Dentin. *Braz Dent J*. 2016;27(6):670-4.
12. de Barros da Cunha SR, Fonseca FP, Ramos P, Haddad CMK, Fregnani ER, Aranha ACC. Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. *Arch Oral Biol*. 2017;80:130-5.
13. Seyedmahmoud R, Wang Y, Thiagarajan G, Gorski JP, Reed Edwards R, McGuire JD, et al. Oral cancer radiotherapy affects enamel microhardness and associated indentation pattern morphology. *Clin Oral Investig*. 2018;22(4):1795-803.
14. Duruk G, Acar B, Temelli Ö. Effect of different doses of radiation on morphological, mechanical and chemical properties of primary and permanent teeth-an in vitro study. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):242.
15. Sever EK, Tarle A, Vukelja J, et al. Direct Induced Effects of Standard and Modified Radiotherapy Protocol on Surface Structure of Hard Dental Tissue. *Acta Stomatol Croat*. 2021;55(4): 334-345.
16. Siripamitdul P, Sivavong P, Osathanon T, et al. The Effects of Radiotherapy on Microhardness and Mineral Composition of Tooth Structures. *Eur J Dent*, 2022; Ago 9.

17. Velo M, Farha ALH, da Silva Santos PS, Shiota A, Sansavino SZ, Souza AT, et al. Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin in vitro. *Clin Oral Investig*. 2018;22(8):2871-2878.
18. da Cunha SR, Ramos PA, Haddad CM, da Silva JL, Fregnani ER, Aranha AC. Effects of Different Radiation Doses on the Bond Strengths of Two Different Adhesive Systems to Enamel and Dentin. *J Adhes Dent*. 2016;18(2):151-6.
19. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol* 2021; 121.
20. Gwinnett AJ. Structure and composition of enamel. *Oper Dent*.;Suppl. 1992; 5:10-7.
21. De Menezes Oliveira MA, Torres CP, Gomes-Silva JM, Chinelatti MA, De Menezes FC, Palma-Dibb RG, et al. Microstructure and mineral composition of dental enamel of permanent and deciduous teeth. *Microsc Res Tech*. 2010;73(5):572-7.
22. de Sa Ferreira EM, Soares LE, Antunes HS, Uemura ST, da Silva Barbosa P, Salmon HA, Jr., et al. Effect of therapeutic doses of radiotherapy on the organic and inorganic contents of the deciduous enamel: an in vitro study. *Clin Oral Investig*. 2016;20(8):1953-61.
23. Rodrigues RB, Soares CJ, Simamoto Junior PC, et al. Influence of radiotherapy on the dentin properties and bond strength. *Clin Oral Investig* 2018 Mar;22(2):875-883.
24. Montoya C, Arango-Santander S, Peláez-Vargas A, Arola D, Ossa EA. Effect of aging on the microstructure, hardness and chemical composition of dentin. *Arch Oral Biol*. 2015;60(12):1811-20.
25. McGuire JD, Gorski JP, Dusevich V, Wang Y, Walker MP. Type IV collagen is a novel DEJ biomarker that is reduced by radiotherapy. *J Dent Res*. 2014;93(10):1028-34.
26. Cole T, Silver AH. Production of hydrogen atoms in teeth by x-irradiation. *Nature*. 1963;200:700-1.
27. Dobroś K, Hajto-Bryk J, Wróblewska M, Zarzecka J. Radiation-induced caries as the late effect of radiation therapy in the head and neck region. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(4):287-90.
28. Gupta N, Pal M, Rawat S, et al., Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - a systematic review. *Natl J Maxillofac Surg* 2015; 6(2):160-166.
29. Gomes-Silva, W, Faria KM, Rivera C, et al. Impact of radiation on tooth loss in patients with head and neck cancer: a retrospective dosimetric-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021; 132(4):409-17.
30. Hong CH, Napenas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1007-21.
31. Cruz-Filho AM, Sousa-Neto MD, Savioli RN, Silva RG, Vansan LP, Pécora JD. Effect of chelating solutions on the microhardness of root canal lumen dentin. *J Endod*. 2011;37(3):358-62.
32. Sim CPC, Walker GD, Manton DJ, et al. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy *Aust Dent J* 2019 Mar;64(1):47-54.
33. Wu L, Geng K, Gao Q. Effects of different anti-caries procedures on microhardness and micromorphology of irradiated permanent enamel. *Dent Mater J*. 2020;39(1):118-25.
34. Soares CJ, Neiva NA, Soares PBF, Dechichi P, Novais VR, Naves LZ, et al. Effects of Chlorhexidine and Fluoride on Irradiated Enamel and Dentin *J Dent Res*. 2011;90(5):659-64.
35. Abdall R, N, Niazy MA, Jamil WE, et al. The role of fluoride and chlorhexidine in preserving hardness and mineralization of enamel and cementum after gamma irradiation *Radiat Environ Biophys* 2017;56(2):187-192.

4 ARTIGO 3**Impacto da radioterapia na estrutura morfológica e composicional da dentina
intrarradicular**

Impacto da radioterapia na estrutura morfológica e composicional da dentina intrarradicular

Resumo

Considerando os efeitos colaterais na cavidade oral e estruturas dentárias da radioterapia (RDT) para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da RDT sobre a dentina radicular quanto à obliteração dos túbulos dentinários, a composição inorgânica da dentina intrarradicular e a integridade das fibras colágenas. Trinta caninos humanos foram selecionados de um biobanco e divididos aleatoriamente em dois grupos (n=15). As amostras foram seccionadas no sentido vestibulo-lingual, e uma hemisseção foi utilizada para análise estrutural e composicional por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectrometria de raios X de dispersão de energia (EDS), respectivamente. Imagens de MEV de baixo vácuo foram obtidas com aumento de 2500x para análise da obliteração dos túbulos dentinários. Após a RDT, as análises em MEV e EDS foram repetidas usando a mesma metodologia. A RDT foi aplicada fracionada a 2 Gy por dia, 5 dias por semana, durante 7 semanas, resultando em uma dose total de 70 Gy. A integridade do colágeno das amostras irradiadas e não irradiadas foi analisada usando as colorações histoquímicas tricrômio de Masson e picrosírius red sob polarização. As amostras submetidas à RDT apresentaram maior obliteração dos túbulos dentinários ($p < 0,001$); baixa integridade das fibras colágenas tipo I e III ($p < 0,05$); redução composicional de cálcio ($p = 0,012$), fósforo ($p = 0,001$) e magnésio ($p < 0,001$); e uma relação Ca/P aumentada ($p < 0,001$). A RDT afeta a estrutura dos túbulos dentinários, a composição inorgânica da dentina intrarradicular e a integridade das fibras colágenas na dentina radicular, o que pode interferir na eficácia e durabilidade dos procedimentos odontológicos.

Palavras-chave: dentina intra-radicular, radioterapia, microscopia eletrônica de varredura.

Introdução

O câncer de cabeça e pescoço são um grupo de tumores que acometem a cavidade oral, lábios, cavidade nasal, faringe, laringe e glândulas salivares (1). A radioterapia (RDT) é uma das principais formas de tratamento, sendo indicada após a cirurgia e/ou concomitante à quimioterapia (1).

O funcionamento da RDT é através de ondas eletromagnéticas causando a morte de células tumorais através da quebra de moléculas de DNA, evitando a sua duplicação (1). No entanto, apesar de seus benefícios para o controle locoregional da doença, a RDT não é seletiva para células tumorais e afeta estruturas adjacentes como mucosa, tecido ósseo, glândulas salivares e dentes (2).

Estudos anteriores observaram que a RDT afeta a estrutura do dente reduzindo a microdureza (3,4), obliterando os túbulos dentinários (5), causando rachaduras e fissuras no esmalte e alterando a composição química da dentina na dentição permanente (6) e decídua (3). Essas alterações podem comprometer os procedimentos odontológicos, pois a resistência de união de alguns materiais restauradores e cimentos obturadores endodônticos dependem da integridade das fibras colágenas e da exposição dos túbulos dentinários (7).

Várias pesquisas avaliaram a composição da estrutura orgânica e inorgânica da dentina coronária; entretanto, poucos estudos analisaram o efeito da RDT na dentina intrarradicular. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar, *in vitro*, a obliteração dos túbulos dentinários, a composição inorgânica da dentina intrarradicular e a integridade das fibras colágenas na dentina radicular antes e após a RDT. A hipótese nula deste estudo foi que a RDT seria incapaz de causar um efeito deletério na estrutura da dentina radicular.

Materiais e métodos

Seleção de amostra

Após a aprovação dessa pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 79772117.0.0000.0121), foram selecionados trinta caninos humanos hígidos do Biobanco da UNOESC (Joaçaba, Santa Catarina, Brasil). Todas as amostras apresentavam canais retos, raízes totalmente formadas e sem curvatura ou reabsorção apical. As amostras foram divididas

aleatoriamente para microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectrometria de energia dispersiva de raios X (EDS) (n=15) e análises microscópicas (n=15).

Preparo de amostra

Os dentes foram seccionados no sentido vestibulo-lingual com o auxílio de um disco diamantado de dupla face (KG Sorensen, São Paulo, Brasil) acoplado em baixa rotação (Kavo, Joinville, Santa Catarina, Brasil) sob refrigeração constante para obter duas hemisseções por raiz. As amostras foram então lavadas em água corrente, e uma hemisseção (n=15) foi usada para análise estrutural usando MEV de baixo vácuo e EDS (TM3030, Hitachi, Hefei Anhui, China). Para avaliação microscópica, as amostras foram identificadas e seccionadas seguindo o protocolo supracitado. Adicionalmente, uma hemisseção foi submetida ao protocolo RDT enquanto a outra, sendo o grupo controle, foi armazenada em água deionizada pelo mesmo tempo de duração da RDT.

Avaliação em MEV e EDS

As avaliações em MEV e EDS foram realizadas no Centro de Pesquisa em Materiais Cerâmicos e Compósitos (CERMAT, UFSC, Santa Catarina, Brasil). As amostras foram identificadas e marcadas manualmente na dentina, no terço cervical do interior do canal radicular, com um aparelho com ponta de corte circular de 1 mm de diâmetro (Disposable Dermatological Punch, Miltex, Japão) para avaliar a mesma área antes e depois da RDT. Para a desidratação das amostras, elas foram alocadas em um recipiente contendo sílica e mantidas em estufa a 37°C por 72 horas.

As amostras não sofreram nenhum recobrimento ou preparação adicional. Com o auxílio de fita dupla face, as amostras foram fixadas em *stubs* e levadas para avaliação em MEV em baixo vácuo, com aumento de 2500x (TM3030, Tabletop Microscope, Tokyo, Japan) para examinar a estrutura dentinária no interior do canal radicular. As imagens foram capturadas digitalmente e a dentina radicular foi avaliada por meio de análise qualitativa observando a obliteração dos túbulos dentinários. Os escores foram atribuídos a estrutura dos túbulos dentinários: (0) regular, (1) parcialmente obliterado e (2) totalmente obliterado, conforme descrito por Gonçalves *et al.* (6) (Figura 1).

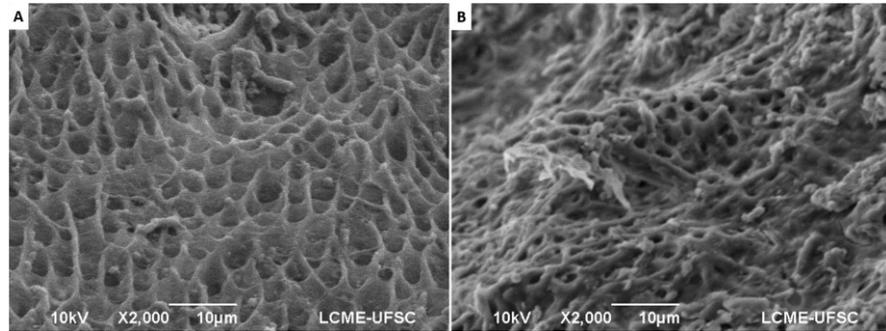


Figura 1. Classificação dos túbulos dentinários por microscopia eletrônica de varredura (MEV). A, sem RDT; B, após a RDT.

A composição química da dentina nas 15 amostras foi avaliada por EDS. A análise foi realizada em três pontos do terço cervical da dentina intra-radicular. Após a primeira análise, as amostras foram então submetidas à RDT e, posteriormente, as análises em MEV e EDS foram realizadas novamente.

Avaliação microscópica da integridade do colágeno

Para avaliação microscópica da integridade do colágeno da dentina radicular, amostras irradiadas e não irradiadas foram descalcificadas com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) (pH 7,4) (8). O volume da solução foi pelo menos 20 vezes maior que o da amostra. A descalcificação ocorreu entre 60 e 90 dias. Após a descalcificação, as amostras foram incluídas em parafina, seccionadas a 3 µm e colocadas em lâminas de vidro (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA). As lâminas foram coradas com tricrômio de Masson e picrossirius red sob polarização. A análise foi realizada utilizando um microscópio polarizado (microscópio polarizador Nikon Eclipse Ni, Nikon Instruments, Tóquio, Japão) acoplado a um sistema de captura de imagem digital (câmera digital DS-Fi1c, Nikon, Tóquio, Japão) (Figura 2). As pontuações foram atribuídas de acordo com a integridade das fibras colágenas na dentina radicular: inaceitável (-), integridade baixa (+), integridade moderada (++) e integridade alta (+++) (8).

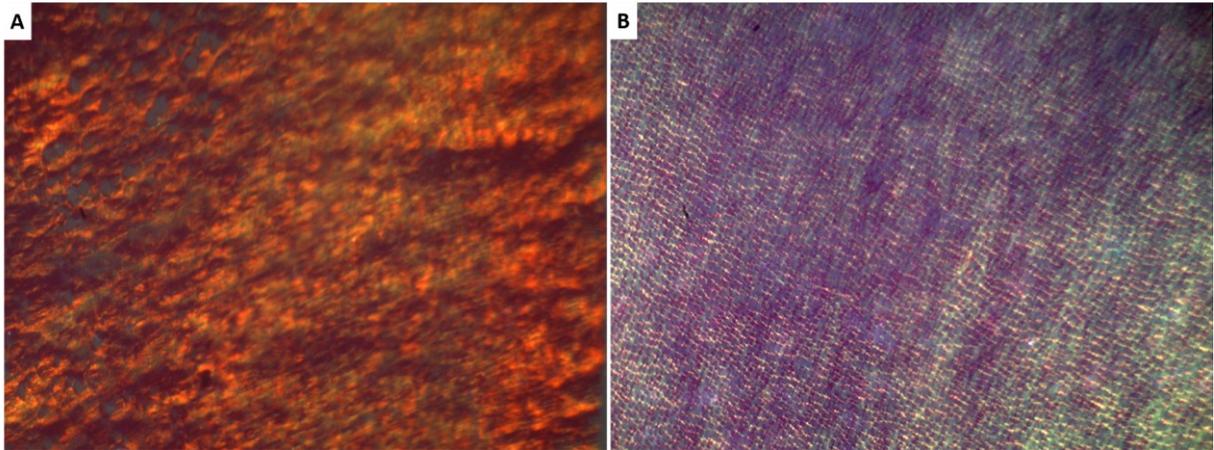


Figura 2. Avaliação das fibras colágenas na dentina radicular de dentes irradiados e não irradiados. Perda intensa da integridade das fibras colágenas de um dente irradiado (A) quando comparado a um dente não irradiado (B) (coloração histoquímica picrossirium red sob polarização, 400x).

Protocolo da RDT

Os dentes foram colocados em um suporte plástico e imersos em água deionizada, conforme protocolo previamente descrito (9). Tomografia computadorizada e um software específico (Varian Eclipse, versão 11.0.47) foram utilizados para planejar o protocolo da RDT, que consistiu na aplicação de 70 Gy divididos em 2 Gy por dia, 5 dias por semana, durante 7 semanas. Esse protocolo foi semelhante ao utilizado para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e já descrito em estudo anterior (4). A RDT foi realizada no Departamento de Radioterapia do Centro de Pesquisa em Oncologia (CEPON; Florianópolis, Santa Catarina, Brasil). O equipamento de RDT utilizado foi um acelerador linear Clinac 600 C/D, 6MV (Varian, Palo Alto, Califórnia, EUA).

Análise estatística

Os dados referentes a análise dos túbulos dentinários e das fibras colágenas foram avaliados estatisticamente pelo teste qui-quadrado de Pearson. Para os resultados de EDS foram utilizados o teste t para amostras independentes após confirmação da normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi utilizado o *software IBM SPSS Statistics* versão 22.0

(International Business Machines Corporation, Armonk, NY, EUA) e o nível de significância foi estabelecido em 5%.

Resultados

Foi observado diferença estatística na integridade dos túbulos dentinários nas amostras antes e após a RDT ($p < 0,05$). Após a radiação, 66,7% das amostras foram classificadas com os túbulos dentinários totalmente obliterados, enquanto 6,8% receberam a mesma classificação antes da RDT. Na avaliação inicial antes da RDT, foi observado um maior número de túbulos dentinários classificados como regulares (45,5%) e parcialmente obliterados (47,7%) (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação dos túbulos dentinários antes e após a RDT.

Grupo	Túbulos dentinários			<i>p-valor*</i>
	Regular (%)	Parcialmente obliterado (%)	Totalmente obliterado (%)	
Antes RDT	45,5	47,7	6,8	< 0,05
Após RDT	4,5	28,8	66,7	< 0,05

*RDT, Radioterapia. * Teste qui-quadrado*

Na análise das fibras colágenas, foi observada perda considerável na integridade das fibras colágenas tipo I e II em 62,5% das amostras irradiadas, o que diferiu significativamente do observado no grupo não irradiado ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação das fibras colágenas nos grupos irradiados e não irradiados.

Grupo	Baixa	Integridade	Alta	<i>p-valor*</i>
	integridade (%)	moderada (%)	integridade(%)	
Controle	0	22,2	77,8	< 0,05
RDT	62,5	25	12,5	< 0,05

*RDT, Radioterapia. * Teste qui-quadrado*

Uma redução composicional de cálcio (Ca) ($p = 0,012$), fósforo (P) ($p = 0,001$) e magnésio (Mg) ($p < 0,001$) foi observada após a RDT, e a relação Ca/P aumentou ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação composicional (média e desvio padrão) das amostras antes e após a RDT.

Elementos	Antes RDT	Após RDT	<i>p</i> -valor*
C	19,81 ± 10,96	27,88 ± 11,08	< 0,05
O	45,65 ± 6,03	44,36 ± 5,31	0,256
Mg	0,88 ± 0,21	0,51 ± 0,10	< 0,001
P	11,40 ± 3,06	9,19 ± 3,08	0,001
Ca	22,23 ± 8,26	18,10 ± 7,99	0,012
Ca/P	1,92 ± 0,28	2,06 ± 0,88	< 0,001

RDT, Radioterapia. C, carbono; O, oxigênio; Mg, magnésio; P, fósforo; Ca, cálcio. * Teste T para amostras independentes, nível significância 5%.

Discussão

A hipótese nula foi rejeitada uma vez que a RDT alterou a morfologia dos túbulos dentinários, a composição inorgânica da dentina intrarradicular e afetou a integridade das fibras colágenas na dentina radicular. Um maior número de túbulos dentinários obliterados foi observado após a RDT, demonstrando seu efeito deletério sobre a estrutura dentária e corroborando com os resultados anteriores de Velo *et al.* (5) e com outros estudos que avaliaram a dentina coronária, tanto em dentes decíduos (3) como permanentes (6).

A dentina é composta por 70% de minerais, 20% de matriz orgânica e 10% de água. A matriz orgânica é composta fundamentalmente por colágeno, e a RDT pode influenciar na integridade do colágeno tipo IV na matriz orgânica, resultando na fragilidade dessa estrutura e favorecendo a fratura do elemento dentário (10). Gonçalves *et al.* (6) observaram a obliteração dos túbulos dentinários após uma dose de radiação de 60 Gy, e também encontraram trincas e fragmentação das fibras colágenas na dentina coronária com maiores doses de radiação, enfatizando o efeito da RDT na estrutura dentinária.

Outro fator importante é que a estrutura da dentina intrarradicular é composta por túbulos dentinários que se estendem da polpa até a junção cimento-dentina (11), sendo composta por dentina peritubular hipermineralizada com pouca matriz orgânica e dentina

intertubular composta por colágeno tipo I reforçado por apatita (12). Além disso, a dentina radicular tem menor densidade de túbulos e matriz orgânica mais densa do que a dentina coronária, pois contém menos dentina peritubular e mais dentina intertubular (11). Assim, as alterações morfológicas nessas estruturas podem ser decorrentes da RDT sobre o colágeno.

Em nosso estudo, a maioria dos dentes irradiados apresentou baixa integridade do colágeno, enquanto no grupo controle as fibras de colágeno permaneceram intactas em 77,8% dos casos, corroborando outros estudos (6,13). Campi *et al.* (13) avaliaram as alterações na estrutura do colágeno através da espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier e observaram uma redução da amida I, que está relacionada a danos na estrutura primária das fibras colágenas (14).

A literatura sobre a avaliação microscópica dos efeitos da RDT na estrutura do colágeno é escassa. No entanto, estudos histológicos são importantes porque permitem um melhor entendimento dessa estrutura, e as colorações de tricrômio de Masson e picrosirius red sob polarização permitem a avaliação das fibras colágenas (15). Essa técnica permite avaliar o grau de maturação e espessamento das fibras colágenas e a diferenciação das fibras do tipo I e III (16). As fibras do tipo I são mais prevalentes que a tipo III na parte orgânica da dentina. Em nosso estudo, a RDT afetou tanto as fibras tipo I quanto III.

Os efeitos da RDT na obliteração dos túbulos dentinários e alteração na estrutura das fibras colágenas podem ser decorrentes da fragmentação das fibras colágenas resultante da desidratação e da ação dos radicais livres, deixando o tecido desidratado e friável (6). A dentina tem uma composição de 10% de água, e a RDT interage com as moléculas de água quebrando suas ligações, o que gera radicais livres que podem alterar e danificar a matriz orgânica, afetando a estrutura da dentina radicular (5,6).

A RDT também está associada ao aumento da expressão e ativação da metaloproteinase da matriz em outros órgãos (17). Essa enzima também é responsável pela degradação da matriz orgânica da dentina, contribuindo para a degradação e desmineralização do colágeno na presença de cárie dentária (18). Um aumento na atividade da metaloproteinase 20 também foi relatado em dentes irradiados (19). No entanto, ainda não se chegou a um consenso, Gomes *et al.* (20) não observaram aumento dos níveis de metaloproteinases 2 e 9 em dentes submetidos à RDT de cabeça e pescoço.

Alterações na matriz orgânica da dentina intrarradicular podem afetar negativamente a microdureza da estrutura dentinária (6), a resistência do dente à fraturas (4) e a adesão de

materiais dentários e cimentos endodônticos utilizados na obturação de canais radiculares (7). Protocolos endodônticos para reduzir esses efeitos deletérios estão sendo pesquisados (7).

A RDT também pode influenciar os componentes inorgânicos da dentina, como observado em nosso estudo com a redução de Ca, P e Mg após a RDT. Além disso, a redução de Ca também foi observada na dentina radicular (5) e esmalte (21). A redução do P também está de acordo com outros estudos (3,13), embora essas pesquisas avaliaram na forma de fosfato. A metodologia utilizada em nosso estudo, com EDS, avaliou a porcentagem de elementos químicos na amostra, e não em outro formato molecular. A redução de Ca e P na dentina intrarradicular sugere uma estrutura menos mineralizada, o que facilitaria o uso de instrumentos durante procedimentos endodônticos e poderia afetar a adesão de alguns cimentos endodônticos (22). Em contraste, Velo *et al.* (5) observaram um aumento na porcentagem de P em dentes irradiados.

A relação Ca/P determina a mineralização da hidroxiapatita. Em nosso estudo, foi observado aumento desse valor após a RDT, o que pode explicar a obliteração dos túbulos dentinários a partir do aumento da dentina peritubular, que é mais mineralizada. No entanto, esse aumento de hidroxiapatita na dentina intrarradicular não significa necessariamente um aumento na resistência mecânica da região analisada, pois os íons são liberados da interação entre água e radiação, induzindo a formação de um tipo de hidroxiapatita mais suscetível à degradação (23). O contrário foi observado por Velo *et al.* (5) que relataram redução da relação Ca/P após a RDT da dentina radicular, resultando em tecido menos mineralizado. A mesma condição foi encontrada na avaliação do esmalte por Miranda *et al.* (21). Essa divergência entre os estudos pode ser devido às diferentes áreas avaliadas, uma vez que nosso estudo avaliou a composição inorgânica da dentina intrarradicular, enquanto os demais estudos avaliaram a face vestibular da dentina radicular (5) e esmalte (21).

Neste estudo, ainda foi observado uma redução do Mg. O Mg está associado à biomineralização do dente (24) e afeta diretamente os processos de cristalização e formação do componente inorgânico da estrutura dental (24), o que poderia contribuir para a redução da mineralização. Alterações estruturais podem tornar o substrato dentário mais friável e desidratado (6), comprometendo assim a resistência mecânica do dente. Além disso, deve-se considerar o efeito indireto da RDT causado pela hipossalivação, que pode intensificar os danos às estruturas dentárias (5). Nesse sentido, o protocolo de radiação para estudos *in vitro* deve manter os dentes hidratados, focando apenas no efeito direto da RDT na estrutura dental, evitando a desidratação. Em nosso estudo, a água deionizada foi utilizada durante a RDT, pois

dependendo do meio de armazenamento, novos íons e componentes químicos poderiam ter sido incorporados às amostras, influenciando os resultados.

A dose de radiação utilizada foi baseada no tratamento radioterápico para o câncer de cabeça e pescoço, que geralmente envolve uma dose total de 70 Gy na região tumoral (2). O estudo *in vitro* foi escolhido para usar cada amostra como seu próprio controle, comparando os resultados antes e depois da RDT, pois diferentes dentes podem apresentar variações microestruturais e composicionais na dentina (25).

A RDT pode causar efeitos deletérios na dentina intrarradicular, como obliteração dos túbulos dentinários, alteração nos componentes inorgânicos e efeitos deletérios nas fibras colágenas da dentina radicular. Isso pode interferir na eficácia de procedimentos odontológicos como obturação de canais radiculares em tratamentos endodônticos, e essas alterações devem ser consideradas na escolha dos materiais endodônticos ou restauradores. No entanto, mais estudos são necessários para melhor compreender os efeitos deletérios da RDT, e protocolos devem ser definidos para minimizar as consequências clínicas.

Referências

1. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol.* 2021;121:105451. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451>.
2. Lieshout HF, Bots CP. The effect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2014;18:17-24. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1034-z>
3. Marangoni-Lopes L, Rovai-Pavan G, Steiner-Oliveira C, Nobre-Dos-Santos M. Radiotherapy Reduces Microhardness and Mineral and Organic Composition, and Changes the Morphology of Primary Teeth: An *in vitro* Study. *Caries Res.* 2019;53:296-304. <https://doi.org/10.1159/000493099>.
4. Novais VR, Soares PB, Guimaraes CM, Schliebe LR, Braga SS, Soares CJ. Effect of Gamma Radiation and Endodontic Treatment on Mechanical Properties of Human and Bovine Root Dentin. *Braz Dent J.* 2016;27:670-4. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601267>.
5. Velo M, Farha ALH, da Silva Santos PS, Shiota A, Sansavino SZ, Souza AT, et al. Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin *in vitro*. *Clin Oral Investig.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2373-6>

6. Goncalves LM, Palma-Dibb RG, Paula-Silva FW, Oliveira HF, Nelson-Filho P, Silva LA, et al. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *J Dent*. 2014;42:986-92. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.05.011>.
7. Lopes FC, Roperto R, Akkus A, de Queiroz AM, Francisco de Oliveira H, Sousa-Neto MD. Effect of carbodiimide and chlorhexidine on the bond strength longevity of resin cement to root dentine after radiation therapy. *Int Endod J*. 2020;53:539-52. <https://doi.org/10.1111/iej.13252>.
8. Abrantes AA, Rafacho A, Rivero ER, Mariano FV, Siqueira FM, Gondak RO. Tissue integrity, costs and time associated with different agents for histological bone preparation. *Microsc Res Tech*. 2017;80:344-9. <https://doi.org/10.1002/jemt.22798>.
9. da Cunha SR, Ramos PA, Haddad CM, da Silva JL, Fregnani ER, Aranha AC. Effects of Different Radiation Doses on the Bond Strengths of Two Different Adhesive Systems to Enamel and Dentin. *J Adhes Dent*. 2016;18:151-6. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a35841>.
10. McGuire JD, Gorski JP, Dusevich V, Wang Y, Walker MP. Type IV collagen is a novel DEJ biomarker that is reduced by radiotherapy. *J Dent Res*. 2014;93:1028-34. <https://doi.org/10.1177/0022034514548221>
11. Xu C, Wang Y. Chemical composition and structure of peritubular and intertubular human dentine revisited. *Arch Oral Biol*. 2012;57:383-91. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.09.008>.
12. Lussi A, Schlueter N, Rakhmatullina E, Ganss C. Dental erosion--an overview with emphasis on chemical and histopathological aspects. *Caries Res*. 2011;45 Suppl 1:2-12. <https://doi.org/10.1159/000325915>.
13. Campi LB, Lopes FC, Soares LES, de Queiroz AM, de Oliveira HF, Saquy PC, et al. Effect of radiotherapy on the chemical composition of root dentin. *Head Neck*. 2019;41:162-9. <https://doi.org/10.1002/hed.25493>.
14. Xu C, Wang Y. Collagen cross linking increases its biodegradation resistance in wet dentin bonding. *J Adhes Dent*. 2012;14:11-8. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a21494>
15. Abrahão IJ, Martins MD, Katayama E, Antoniazzi JH, Segmentilli A, Marques MM. Collagen analysis in human tooth germ papillae. *Braz Dent J*. 2006;17:208-12. <https://doi.org/10.1590/s0103-64402006000300006>.
16. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:711-35. <https://doi.org/10.2741/e281>.

17. Strup-Perrot C, Vozenin-Brotons MC, Vandamme M, Benderitter M, Mathe D. Expression and activation of MMP -2, -3, -9, -14 are induced in rat colon after abdominal X-irradiation. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:60-70. <https://doi.org/10.1080/00365520510023963>.
18. Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjäderhane L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand.* 2007;65:1-13. <https://doi.org/10.1080/00016350600963640>.
19. McGuire JD, Mousa AA, Zhang BJ, Todoki LS, Huffman NT, Chandrababu KB, et al. Extracts of irradiated mature human tooth crowns contain MMP-20 protein and activity. *J Dent.* 2014;42:626-35. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.02.013>.
20. Gomes-Silva W, Prado Ribeiro AC, de Castro Junior G, Salvajoli JV, Rangel Palmier N, Lopes MA, et al. Head and neck radiotherapy does not increase gelatinase (metalloproteinase-2 and -9) expression or activity in teeth irradiated in vivo. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124:175-82. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.04.009>
21. Miranda RR, Ribeiro TE, Silva E, Simamoto Júnior PC, Soares CJ, Novais VR. Effects of fractionation and ionizing radiation dose on the chemical composition and microhardness of enamel. *Arch Oral Biol.* 2021;121:104959. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104959>.
22. Loushine BA, Bryan TE, Looney SW, Gillen BM, Loushine RJ, Weller RN, et al. Setting properties and cytotoxicity evaluation of a premixed bioceramic root canal sealer. *J Endod.* 2011;37:673-7. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.01.003>.
23. Celik EU, Ergücü Z, Türkün LS, Türkün M. Effect of different laser devices on the composition and microhardness of dentin. *Oper Dent.* 2008;33:496-501. <https://doi.org/10.2341/07-127>.
24. Wiesmann HP, Tkotz T, Joos U, Zierold K, Stratmann U, Szuwart T, et al. Magnesium in newly formed dentin mineral of rat incisor. *J Bone Miner Res.* 1997;12:380-3. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.3.380>.
25. Reed R, Xu C, Liu Y, Gorski JP, Wang Y, Walker MP. Radiotherapy effect on nano-mechanical properties and chemical composition of enamel and dentine. *Arch Oral Biol.* 2015;60:690-7. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.02.020>

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho pode concluir que:

- A RDT não teve influência na resistência de união quando o cimento a base de resina epóxica foi utilizado;
- A RDT afetou negativamente a resistência de união dos dentes tratados endodonticamente antes da RDT quando utilizado os cimentos biocerâmicos;
- A microdureza de esmalte, dentina coronária e radicular foi reduzida após a RDT;
- Os túbulos dentinários ficaram com aspecto obliterado após a RDT;
- Houve expressiva redução dos componentes inorgânicos de cálcio, fósforo e magnésio após a RDT;
- A integridade das fibras colágenas da dentina radicular foi comprometida após a RDT.

REFERÊNCIAS

ABDALL R. et al. The role of fluoride and chlorhexidine in preserving hardness and mineralization of enamel and cementum after gamma irradiation **Radiat Environ Biophys**, v. 56, n. 2, p. 187-192, 2017,

ABRAHÃO, I.J. et al., Collagen analysis in human tooth germ papillae. **Braz Dent J**, v. 17, n. 3, p. 208-212, 2006.

ABRANTES, A.A. et al, Tissue integrity, costs and time associated with different agents for histological bone preparation. **Microsc Res Tech**, v. 80, n. 4, p. 344-349,2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY, **Key Statistics for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers**. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>.

ARID, J. et al., Radiotherapy impairs adhesive bonding in permanent teeth. **Support Care Cancer**, v. 28, n. 1, p. 239-247, 2020.

BALLIVY, O. et al., Clinical application of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. **Clin Transl Oncol**, v. 10, n. 7, p. 407-414, 2008.

BEECH, N. et al., Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. **Aust Dent J**, v. 59, n. 1, p. 20-28, 2014.

BODRUMLU, E. et al., Can radiotherapy affect the apical sealing ability of resin-based root canal sealers? **J Am Dent Assoc**, v. 140, n. 3, p. 326-330, 2009.

BODRUMLU, E.H.; BODRUMLU E. Effect of radiotherapy on the coronal-sealing ability of two different root canal sealing materials. **Niger J Clin Pract**, v. 21, n. 8, p. 1008-1011, 2018.

CAMPI, L. B. et al, Effect of radiotherapy on the chemical composition of root dentin. **Head Neck**, v. 41, n. 1, p.162-169, 2018.

CAN, E. D. B. et al., Push-out bond strength of fiber posts to irradiated and non-irradiated intraradicular dentin. *Clin Oral Investig*, 2022

CARDOSO, I.V. et al., Influence of different root canal drying protocols on the bond strength of a bioceramic endodontic sealer. **Giornale Italiano di Endodonzia**, v. 36, n. 1, 2021.

CARVALHO, N. K. et al., Do smear-layer removal agents affect the push-out bond strength of calcium silicate-based endodontic sealers? **Int Endod J**, v. 50, n. 6, p. 612-619, 2017.

CELIK, E.U. et al., Effect of different laser devices on the composition and microhardness of dentin. **Oper Dent**, v. 33, n. 5, p. 496-501, 2008.

CHAMOLI A. et al., Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. **Oral Oncol**, v. 121, 2021.

COLE, T., SILVER A.H. Production of hydrogen atoms in teeth by x-irradiation. **Nature**, v. 200, p; 700-701, 1963.

CRUZ-FILHO, A.M. et al., Effect of chelating solutions on the microhardness of root canal lumen dentin. **J Endod**, v. 37, n. 3, p. 358-362, 2011.

DA CUNHA, S. R. et al., Effects of Different Radiation Doses on the Bond Strengths of Two Different Adhesive Systems to Enamel and Dentin. **J Adhes Dent**, v. 18, n. 2, p. 151-156, 2016.

DAVESHWAR, S. R. et al., Quantitative Polymerase Chain Reaction Analysis of Cariogenic *Streptococcus mutans* in Saliva of Oral and Laryngeal Cancer Patients Undergoing Radiotherapy: A Clinical Study. **Int J Appl Basic Med Res**, v. 10, n. 2, p. 91-96, 2020

DE BARROS DA CUNHA, S. R. et al., Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. **Arch Oral Biol**, v. 80, p. 130-135, 2017.

DE MENEZES OLIVEIRA M.A. et al., Microstructure and mineral composition of dental enamel of permanent and deciduous teeth. **Microsc Res Tech**, v. 73, n. 5, p. 572-577, 2010.

DE SA FERREIRA, E. M. et al., Effect of therapeutic doses of radiotherapy on the organic and inorganic contents of the deciduous enamel: an in vitro study. **Clin Oral Investig**, v. 20, n. 8, p. 1953-1961, 2016.

DE SIQUEIRA MELLARA, T. et al., The effect of radiation therapy on the mechanical and morphological properties of the enamel and dentin of deciduous teeth--an in vitro study. **Radiat Oncol**, v. 9, 2014.

DOBROŚ K. et al., Radiation-induced caries as the late effect of radiation therapy in the head and neck region. **Contemp Oncol (Pozn)**, v. 20, n. 4, p.287-290, 2016.

DURUK G.; ACAR B.; TEMELLI Ö. Effect of different doses of radiation on morphological, mechanical and chemical properties of primary and permanent teeth-an in vitro study. **BMC Oral Health**, v. 20, n.1, p. 242, 2020.

FREITAS SOARES E. et al., Effect of radiotherapy, adhesive systems and doxycycline on the bond strength of the dentin-composite interface. **Am J Dent**, v. 29, n. 6, p. 352-356, 2016.

GALETTI, R. et al., Radiotherapy does not impair dentin adhesive properties in head and neck cancer patients. **Clin Oral Investig**, v. 18, n. 7, p. 1771-1778, 2014.

GARZINO-DEMO, P. et al., Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 34, n. 6, p. 344-350, 2006.

GOLDBERG, M. et al., Dentin: structure, composition and mineralization. **Front Biosci (Elite Ed)**, v. 3, p. 711-735, 2011.

GOMES-SILVA, W. et al., Head and neck radiotherapy does not increase gelatinase (metalloproteinase-2 and -9) expression or activity in teeth irradiated in vivo. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 124, p. 175-182, 2017.

GOMES-SILVA, W. et al. Impact of radiation on tooth loss in patients with head and neck cancer: a retrospective dosimetric-based study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 132, n. 4, p. 409-417, 2021.

GONCALVES, L. M. et al., Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. **J Dent**, v. 42, n. 8, p. 986-992, 2014.

GUPTA, N. et al., Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - a systematic review. **Natl J Maxillofac Surg**, v. 6, n. 2, p. 160-166, 2015.

GWINNETT, A.J. Structure and composition of enamel. **Oper Dent**, v. 5, p. 10-17, 1992.

HANNAS, A.R. et al., The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. **Acta Odontol Scand**, v. 65, p. 1-13, 2007.

HONG, C. H. et al., A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Support Care Cancer**, v. 18, n. 8, p. 1007-1021, 2010.

HU, J. Y. et al., Restoration of teeth with more-viscous glass ionomer cements following radiation-induced caries. **Int Dent J**, v. 52, n. 6, p. 445-448, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>

JERJES, W. et al., Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. **Head Neck Oncol**, v. 2, n. 9, 2010.

KATAOKA, S. H. et al., Effects of 3-dimensional conformal or intensity-modulated radiotherapy on dental pulp sensitivity during and after the treatment of oral or oropharyngeal malignancies. **J Endod**, v. 38, n. 2, p. 148-152, 2012.

KIELBASSA, A. M. et al., Radiation-related damage to dentition. **Lancet Oncol**, v. 7, n. 4, p. 326-335, 2006.

LALLA, R. V. et al., MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453-1461, 2014.

LEE, N.; PURI, D. R.; BLANCO, A. I.; CHAO, K. S. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. **Head Neck**, 29, n. 4, p. 387-400, Apr 2007.

LIESHOUT, H. F.; BOTS, C. P. The effect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematic review. **Clin Oral Investig**, v. 18, n. 1, p. 17-24, 2014.

LOPES, F.C. et al., Effect of carbodiimide and chlorhexidine on the bond strength longevity of resin cement to root dentine after radiation therapy. **Int Endod J**, v. 53, n. 4, p. 539-552, 2020.

LOUSHINE, B.A. et al., Setting properties and cytotoxicity evaluation of a premixed bioceramic root canal sealer. **J Endod**, v. 37, n.5, p. 673-677, 2011.

LU, H.; ZHAO, Q. et al., Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. **Radiat Oncol**, v. 14, n. 1, p. 5, 2019.

LU, H.B. et al., Surface characterization of hydroxyapatite and related calcium phosphates by XPS and TOF-SIMS. **Anal Chem**, v. 72, n. 13, p. 2886-2894, 2000.

LUSSI, A. et al., Dental erosion--an overview with emphasis on chemical and histopathological aspects. **Caries Res**, v. 45, Suppl 1, p. 2 -12, 2011.

MADRID, C. C. et al., Structural Analysis of Enamel in Teeth from Head-and-Neck Cancer Patients Who Underwent Radiotherapy. **Caries Res**, v. 51, n. 2, p. 119-128, 2017.

MARANGONI-LOPES, L. et al., Radiotherapy Reduces Microhardness and Mineral and Organic Composition, and Changes the Morphology of Primary Teeth: An in vitro Study. **Caries Res**, v. 53, n. 3, p. 296-304, 2019.

MARTINS, C. V. et al., Influence of therapeutic cancer radiation on the bond strength of an epoxy- or an MTA-based sealer to root dentine. **Int Endod J**, v. 49, n. 11, p. 1065-1072, 2016.

MATZINGER, O. et al., Radiochemotherapy in locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**, v. 21, n. 7, p. 525-531, 2009.

MCGUIRE, J. D. et al., Type IV collagen is a novel DEJ biomarker that is reduced by radiotherapy, **J Dent Res**, v. 93, n. 10, p. 1028-1034, 2014.

MCGUIRE J.D. et al., Extracts of irradiated mature human tooth crowns contain MMP-20 protein and activity, **J Dent**, v. 42, n.5, p. 626-635, 2014.

MILITSAKH, O. N. et al., The role of the osteocutaneous radial forearm free flap in the treatment of mandibular osteoradionecrosis. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 133, n. 1, p. 80-83, 2005.

MIRANDA, R.R. et al., Effects of fractionation and ionizing radiation dose on the chemical composition and microhardness of enamel. **Arch Oral Biol**, v. 121, 2021.

MONTOYA, C. et al., Effect of aging on the microstructure, hardness and chemical composition of dentin. **Arch Oral Biol**, v. 60, n.12, p.1811-1820, 2015.

MOORE, C. et al., Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. **Oral Oncol**, v. 100, 2020.

MUÑOZ, M. A. et al., The adverse effects of radiotherapy on the structure of dental hard tissues and longevity of dental restoration. **Int J Radiat Biol**, v. 96, n. 7, p. 910-918, 2020.

NABIL, S. et al., Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 40, n. 3, p. 229-243, 2011.

NAGAS, E. et al., Dentin moisture conditions affect the adhesion of root canal sealers. **J Endod**, v. 38, n. 2, p. 240-244, 2012.

NAVES, L.Z. et al., Effect of gamma radiation on bonding to human enamel and dentin. **Support Care Cancer**, v. 20, n.11, p. 2873-2878, 2012.

NOVAIS, V. R. et al., Effect of Gamma Radiation and Endodontic Treatment on Mechanical Properties of Human and Bovine Root Dentin. **Braz Dent J**, v. 27, n. 6, p. 670-674, 2016.

OH, H. K. et al., Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 67, n. 7, p. 1378-1386, 2009.

OLIVEIRA, M. L. et al., A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. **Braz Oral Res**, v. 29, n. 1, 2015.

ORSTAVIK, D. et al., Adhesive properties and leakage of root canal sealers in vitro. **Int Endod J**, v. 16, n. 2, p. 59-63, 1983.

PAIOLA, F.G. et al., How to improve root canal filling in teeth subjected to radiation therapy for cancer. **Braz Oral Res**, v. 32, 2018.

PANE, E. S. et al., Critical evaluation of the push-out test for root canal filling materials. **J Endod**, v. 39, n. 5, p. 669-673, 2013.

REED, R. et al., Radiotherapy effect on nano-mechanical properties and chemical composition of enamel and dentine. **Arch Oral Biol**, v. 60, n. 5, p. 690-697, 2015.

REUTHER, T. et al., Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 32, n. 3, p. 289-295, 2003.

RICE, N. et al., The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review. **Surgeon**, v. 13, n. 2, p. 101-109, 2015.

RODRIGUES, R.B. et al., Influence of radiotherapy on the dentin properties and bond strength. **Clin Oral Investig**, v. 22, n. 2, p. 875-883, 2018.

SCHWARTZ, R. S. Adhesive dentistry and endodontics. Part 2: bonding in the root canal system--the promise and the problems: a review. **J Endod**, v. 32, n. 12, p. 1125-1134, 2006.

SEO, B. Y.; LEE, C. O.; KIM, J. W. Changes in the management and survival rates of patients with oral cancer: a 30-year single-institution study. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v. 42, n. 1, p. 31-37, 2016.

SEVER, E.K. et al. Direct Induced Effects of Standard and Modified Radiotherapy Protocol on Surface Structure of Hard Dental Tissue. **Acta Stomatol Croat** , v. 55, n. 4, p. 334-345, 2021

SEYEDMAHMOUD, R. et al., Oral cancer radiotherapy affects enamel microhardness and associated indentation pattern morphology. **Clin Oral Investig**, v. 22, n. 4, p. 1795-1803, 2018.

SILVA ALMEIDA, L.H. et al., Are Premixed Calcium Silicate-based Endodontic Sealers Comparable to Conventional Materials? A Systematic Review of In Vitro Studies. **J Endod**, v. 43, n. 4, p. 527-535, 2017.

SILVA, E. et al., Dislodgment Resistance of Bioceramic and Epoxy Sealers: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Evid Based Dent Pract**, v. 19, n. 3, p. 221-235, 2019.

SIM, C.P.C. et al., Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. **Aust Dent J**, v. 64, n. 1, p. 47-54, 2019.

SIRIPAMITDUL, P. et al., The Effects of Radiotherapy on Microhardness and Mineral Composition of Tooth Structures. **Eur J Dent**, 9 Ago, 2022.

SLY, M. M. et al., Push-out bond strength of a new endodontic obturation system (Resilon/Epiphany). **J Endod**, v. 33, n. 2, p. 160-162, 2007.

SOARES, C.J. et al., Effects of Chlorhexidine and Fluoride on Irradiated Enamel and **Dentin J Dent Res**, v. 90, n. 5, p. 659-664, 2011.

SOUSA-NETO, M.D. et al., Ex vivo study of the adhesion of an epoxy-based sealer to human dentine submitted to irradiation with Er : YAG and Nd : YAG lasers, **Int Endod J**, v. 38, n. 12, p. 866-870, 2005.

SOUZA, S.F. et al., Polymerization stress, flow and dentine bond strength of two resin-based root canal sealers. **Int Endod J**, v. 42, n. 19, p. 867-873, 2009.

SROUSSI, H. Y. et al., Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. **Cancer Med**, v. 6, n. 12, p. 2918-2931, 2017.

STELZER, R.; SCHALLER, H. G.; GERNHARDT, C. R. Push-out bond strength of RealSeal SE and AH Plus after using different irrigation solutions. **J Endod**, v. 40, n. 10, p. 1654-1657, 2014.

STRUP-PERROT, C. et al., Expression and activation of MMP -2, -3, -9, -14 are induced in rat colon after abdominal X-irradiation. **Scand J Gastroenterol**, v. 41, p. 60-70, 2006.

TEDESCO, M. et al., Adhesive interface and bond strength of endodontic sealers to root canal dentine after immersion in phosphate-buffered saline. **Microsc Res Tech**, v. 77, n. 12, p. 1015-1022, 2014.

TOPCUOGLU, H. S. et al., The effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the dislocation resistance of mineral trioxide aggregate to root canal dentin. **J Endod**, v. 40, n. 12, p. 2041-2044, 2014.

TROCONIS, C.C.M. et al., Impact of head and neck radiotherapy on the mechanical behavior of composite resins and adhesive systems: A systematic review. **Dent Mater**, v. 33, n. 11, p. 1229-1243, 2017.

TÜRKER, S.A. et al., The effect of radiotherapy delivery time and obturation materials on the fracture resistance of mandibular premolars. **Clin Oral Investig**, v. 25, n. 3, p. 901-905, 2021.

UNGOR, M.; ONAY, E. O.; ORUCOGLU, H. Push-out bond strengths: the Epiphany-Resilon endodontic obturation system compared with different pairings of Epiphany, Resilon, AH Plus and gutta-percha. **Int Endod J**, v. 39, n. 8, p. 643-647, 2006.

VELO, M. et al., Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin in vitro. **Clin Oral Investig**, v. 22, n. 8, p. 2871-2878, 2018.

VERMA, D.; TANEJA, S.; KUMARI, M. Efficacy of different irrigation regimes on the push-out bond strength of various resin-based sealers at different root levels: An in vitro study. **J Conserv Dent**, v. 21, n. 2, p. 125-129, 2018.

VISSINK, A. et al., Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 14, n. 3, p. 199-212, 2003.

WALKER, M. P. et al., Impact of Radiotherapy Dose on Dentition Breakdown in Head and Neck Cancer Patients. **Pract Radiat Oncol**, v. 1, n. 3, p. 142-148, 2011.

WIESMANN, H.P. et al., Magnesium in newly formed dentin mineral of rat incisor. **J Bone Miner Res**, v. 12, p. 380-383, 1997.

WITTEKINDT, C. et al., Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. **GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg**, v.11, 2012.

WU, L.; GENG, K.; GAO, Q., Effects of different anti-caries procedures on microhardness and micromorphology of irradiated permanent enamel. **Dent Mater J**, v. 39, n.1, p.118-125, 2020.

XU, C.; WANG, Y., Chemical composition and structure of peritubular and intertubular human dentine revisited. **Arch Oral Biol**, v. 57, p. 383-391, 2012.

XU, C.; WANG, Y., Collagen cross linking increases its biodegradation resistance in wet dentin bonding. **J Adhes Dent**, v. 14, p. 11-8, 2012.

YAMIN, P. A. et al., Longevity of bond strength of resin cements to root dentine after radiation therapy. **Int Endod J**, v. 51, n. 11, p. 1301-1312, 2018.

ZHANG, W.; LI, Z.; PENG, B. Assessment of a new root canal sealer's apical sealing ability. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 107, n. 6, p. 79-82, 2009.

APÊNDICE A – Detalhamento dos cimentos endodônticos utilizados no artigo 1

TABELA - Cimentos endodônticos usados nos procedimentos experimentais, com seus respectivos fabricantes, composição e lote de fabricação.

Cimentos (Fabricantes)	Composição	Lote de fabricação
AH Plus (Dentsply DeTrey GmbH, Konstanz, Alemanha)	Pasta A: Bisfenol-F e A, resina epóxica, tungstato de cálcio, óxido de zircônio, sílica, pigmentos de ferro. Pasta B: Dibenzildiamina, aminoadamantana, triclododecanediamina, tungstato de cálcio, óxido de zircônio, sílica e óleo de silicone.	1906000001
Bio C Sealer (Angelus Soluções Odontológicas, Londrina, Brasil)	Silicatos de cálcio, aluminato de cálcio, óxido de cálcio, óxido de zircônio, óxido de ferro, dióxido de silício e agente de dispersão.	101477
Bioroot (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, França)	Pó: Silicato de tricálcico, óxido de zircônio, povidona Líquido: Cloreto de cálcio dihidratado, areo, água purificada	B23970
Endofill (Dentsply, Indústria e Comércio Ltda., Petrópolis Brasil)	Pó: Óxido de zinco, resina hidrogenada, subcarbonato de bismuto, sulfato de bário e borato de sódio. Líquido: Eugenol, óleo de amêndoas doces e bht.	367968M

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

ANEXO A – Parecer de aprovação do CEP- UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO ENDODÔNTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: Rogério de Oliveira Gondak

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79772117.0.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.562.759

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta à pendência de um projeto de pesquisa vinculado ao Programa de Pós-graduação em odontologia nível doutorado. Pretende coletar dentes doados por pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço que sofreram radioterapia com o objetivo de avaliar a influência da radioterapia no tratamento endodôntico e na estrutura dentária, de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Segundo os pesquisadores pretendem coletar dados nas Unidades Básicas de Saúde do município de Joaçaba e consultório odontológico do CEPON e das clínicas odontológicas do curso de odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina. Os dentes irradiados serão comparados a dentes de pessoas que não sofreram o tratamento radioterápico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a influência da radioterapia no tratamento endodôntico e na estrutura dentária, de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a adaptação dos materiais obturadores às paredes do canal radicular de dentes submetidos à radioterapia quanto comparados a dentes não irradiados; - Avaliar a força de adesão dos materiais obturadores à dentina das paredes do canal radicular por meio do teste de

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.502.759

resistência de união ao cisalhamento por extrusão (push-out) de dentes irradiados e não irradiados; - Avaliar a interface adesiva entre dentina e material obturador por meio da microscopia eletrônica de varredura para avaliar os modos de falhas após o teste push-out; - Avaliar microscopicamente a estrutura de esmalte e dentina dos dentes irradiados e não irradiados após a descalcificação; - Correlacionar os resultados encontrados com os dados existentes na literatura.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos possíveis são devido à cirurgia para extração do elemento dentário, ressaltando que só serão utilizados na pesquisa dentes com indicação clínica evidente para extração. Ressalto que a identidade dos pacientes, bem como todos os dados ou informações fornecidas serão consideradas confidenciais e mantidas em sigilo. Em nenhum momento os nomes e dados clínicos dos pacientes serão incluídos ou divulgados na pesquisa.

Benefícios: Os benefícios esperados estão relacionados ao melhor entendimento das alterações estruturais que ocorrem na dentina quando os dentes são submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Espera-se a partir desse conhecimento possibilitar melhor entendimento da estrutura dental como também otimizar o tratamento endodôntico com base nas alterações encontradas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores reajustaram o TCLE de acordo com a orientação da Resolução 466/2012, bem com informaram sobre o local de coleta de dados incluindo apenas as Unidades de saúde do município de Joaçaba e o CEPON.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE de acordo com a Resolução 466/2012.

Recomendações:

não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

conclusão: aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.502.759

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1030990.pdf	12/02/2018 15:01:23		Aceito
Outros	RESPOSTAS_AO_PARECER.pdf	12/02/2018 15:00:20	Rogério de Oliveira Gondak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	08/02/2018 14:46:03	Rogério de Oliveira Gondak	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado_Georgia.pdf	08/02/2018 14:45:40	Rogério de Oliveira Gondak	Aceito
Outros	termo_compromisso.pdf	09/11/2017 17:27:55	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	carta_de_solicitacao_autorizacao_diretor_geral_cepom.pdf	09/11/2017 17:27:26	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	carta_de_autorizacao_radioterapeuta.pdf	09/11/2017 17:27:10	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	Carta_de_autorizacao_fisico.pdf	09/11/2017 17:26:47	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	Autorizacao_secretario_saude.pdf	09/11/2017 17:26:27	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	carta_anuencia.pdf	09/11/2017 17:23:19	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	09/11/2017 17:21:54	Georgia Ribeiro Martini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

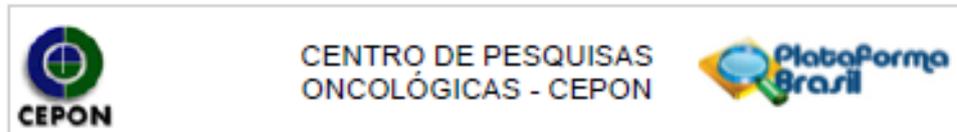
Não

FLORIANOPOLIS, 26 de Março de 2018

Assinado por:
Yimar Correa Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-6004 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B – Parecer de aprovação do CEP- CEPON



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO ENDODÔNTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: Rogério de Oliveira Gondak

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79772117.0.3001.5355

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Oncológicas - CEPON

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.650.129

Apresentação do Projeto:

Em decorrência de algumas pesquisas encontradas na literatura sobre os efeitos da radiação na estrutura dentária (Liang et al., 2016; Novais et al., 2016) a hipótese do presente experimento é que os efeitos da radioterapia na estrutura dentária ocasionarão alterações significativas quanto à adaptação e adesão do material obturador às paredes do canal radicular. O estudo proposto é de natureza *in vitro*. Os resultados serão avaliados de forma quantitativa e qualitativa.

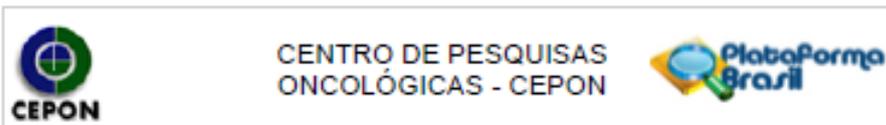
Serão selecionados 80 dentes unirradiculares hígidos, com canal único e reto, extraídos e armazenados em solução de formol a 10% até a data do experimento de acordo com o protocolo realizado por Silva (Silva et al., 2009). Os dentes com indicação clínica de exodontia serão doados pelos pacientes através da assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido. Esses pacientes serão provenientes das Unidades Básicas de Saúde do município de Joaçaba, e consultório odontológico CEPON.

Os dentes serão divididos aleatoriamente em 2 grupos (n=40), G1 = dentes tratados endodonticamente, e G2 = dentes tratados endodonticamente após radioterapia.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: Avaliar a influência da radioterapia no tratamento endodôntico e na estrutura dentária, de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
 Bairro: Itaconubi CEP: 88.034-000
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br



Continuação do Parecer: 2.690.129

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: - Avaliar a adaptação dos materiais obturadores às paredes do canal radicular de dentes submetidos a radioterapia quando comparados a dentes não irradiados;
 - Avaliar a força de adesão dos materiais obturadores a dentina das paredes do canal radicular por meio do teste de resistência de união ao cisalhamento por extrusão (push-out) de dentes irradiados e não irradiados;
 - Avaliar a interface adesiva entre dentina e material obturador por meio da microscopia eletrônica de varredura para avaliar os modos de falhas após o teste push-out;
 - Avaliar microscópicamente a estrutura de esmalte e dentina dos dentes irradiados e não irradiados após a descalcificação;
 - Correlacionar os resultados encontrados com os dados existentes na literatura.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos ou benefícios relatados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa laboratorial bem embasada, com boas possibilidades de aplicação clínica no grupo de pacientes submetidos à radioterapia na área de cabeça e pescoço. A utilização de elementos dentários, extraídos com adequada indicação de pacientes odontológicos, limita os riscos para seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE deve ser corrigido, pois está grafado de forma irregular, ora na primeira pessoa, ora terceira. A composição pode permanecer na primeira pessoa apenas na parte final, denominada "Compromisso".

Recomendações:

Corrigir o TCLE e atualizar cronograma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Qualquer alteração ao projeto original deverá ser imediatamente comunicada ao CEP, para análise e aprovação. Relatórios semestrais deverão ser encaminhados ao CEP/CEPON.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br



CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS - CEPON



Continuação do Parecer: 2.050.129

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	RESPOSTAS_AO_PARECER.pdf	12/02/2018 15:00:20	Rogério de Oliveira Gondak	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	08/02/2018 14:46:03	Rogério de Oliveira Gondak	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado_Georgia.pdf	08/02/2018 14:45:40	Rogério de Oliveira Gondak	Aceito
Outros	termo_compromisso.pdf	09/11/2017 17:27:55	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	carta_de_solicitacao_autorizacao_direto_ra_geral_cepou.pdf	09/11/2017 17:27:26	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	carta_de_autorizacao_radioterapeuta.pdf	09/11/2017 17:27:10	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	Carta_de_autorizacao_fisico.pdf	09/11/2017 17:26:47	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	Autorizacao_secretario_saude.pdf	09/11/2017 17:26:27	Georgia Ribeiro Martini	Aceito
Outros	carta_anuencia.pdf	09/11/2017 17:23:19	Georgia Ribeiro Martini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 11 de Maio de 2018

Assinado por:
Lutz Roberto Medina dos Santos
(Coordenador)

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepou.org.br

