



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Pedro Senna Witt

Efeitos da radiação ionizante nos osteócitos: avaliação histomorfométrica da rede lacunar dos ossos maxilares de pacientes submetidos à radioterapia

Florianópolis

2024

Pedro Senna Witt

Efeitos da radiação ionizante nos osteócitos: avaliação histomorfométrica da rede lacunar dos ossos maxilares de pacientes submetidos à radioterapia

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Gustavo Davi Rabelo, Dr.
Coorientadora: Karin Berria Tomazelli, Dra.

Florianópolis

2024

Witt, Pedro Senna

Efeitos da radiação ionizante nos osteócitos :
avaliação histomorfométrica da rede lacunar dos ossos
maxilares de pacientes submetidos à radioterapia / Pedro
Senna Witt ; orientador, Gustavo Davi Rabelo,
coorientador, Karin Berria Tomazelli, 2024.

43 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Osso e ossos. 3. Osteócitos. 4.
Efeitos da radiação. 5. Radioterapia. I. Rabelo, Gustavo
Davi. II. Tomazelli, Karin Berria. III. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Odontologia. IV.
Título.

Pedro Senna Witt

Efeitos da radiação ionizante nos osteócitos: avaliação histomorfométrica da rede lacunar dos ossos maxilares de pacientes submetidos à radioterapia

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia.

Florianópolis, 08 de novembro de 2024.



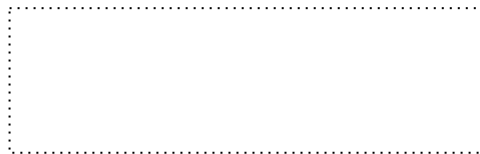
Coordenação do Curso

Banca examinadora



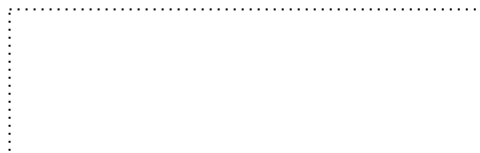
Prof. Gustavo Davi Rabelo, Dr.

Orientador



André Goulart Poletto, Ms.

Universidade Federal de Santa Catarina



Thiago Pires Claudio, Mestrando.

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024.

*Dedico este trabalho aos meus pais,
por sempre me apoiarem em minhas escolhas.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer imensamente a minha família, em especial aos meus pais, Fernando e Fátima, que me proporcionaram bases sólidas para meu desenvolvimento pessoal e profissional e são minhas referências. Agradeço por todo apoio e por me incentivarem em minhas escolhas, que me permitiram viver momentos felizes como este. Com sua lucidez e sábias palavras, agradeço ao meu irmão Lucas por cada conselho, conversa e sermão. Tenho orgulho da nossa cumplicidade e sou grato por compartilharmos dos mesmos propósitos e ideais, que nos levaram até este momento.

Como terceira geração de dentista na família, agradeço aos meus avós, Adauto e Thereza, que compartilhavam do mesmo desejo e paixão de ajudar a sociedade com a prática da Odontologia. Espero que estejam orgulhosos de mim, independentemente de onde estejam. Agradeço também a minhas tias Cristina e Sandra, pelo suporte e auxílio ao longo do curso e da vida.

Aos meus amigos, agradeço por estarem do meu lado nos momentos bons e ruins. A vida é mais leve ao lado de vocês. Obrigado por todas as risadas, conselhos e afeto. Aos amigos que fiz durante a graduação, agradeço em especial a minha dupla, Isabela Kendra, pelo convívio harmonioso e por toda a parceria ao longo desses anos. É gratificante olhar para trás e observar nossa evolução, e quando digo isso não me refiro somente ao ambiente acadêmico. Posso dizer que aprendi muito com você. Juntos vivemos momentos que estarão para sempre registrado em nossas memórias e não poderia ter pessoa melhor ao meu lado. Minha amizade desde o primeiro dia de aula gostaria de agradecer ao Tiago Damião por todas as (várias) risadas, conselhos e, por que não dizer, pela “irmandade”? Substantivo honroso este, que merece quem cultiva a amizade de forma sincera e verdadeira. Também agradeço a Marina Bozzano pela amizade ao longo dessa trajetória emocionante a qual compartilhamos e por fazer questão de se mostrar sempre presente. Obrigado por todas as risadas e conselhos.

Aos professores, toda minha admiração e agradecimento, em especial a meu orientador Gustavo Davi Rabelo, que me abriu as portas para o mundo acadêmico, estimulou o pensamento crítico e oportunizou experiências incríveis das quais me sinto privilegiado de ter participado. Admiro muito seu entusiasmo e sua paixão pela pesquisa. Sou muito grato pela paciência e por todos os ensinamentos. Também agradeço a coorientadora Karin Tomazelli por sempre estar à disposição para elucidar minhas dúvidas e por me auxiliar em todos os processos deste trabalho. Agradeço também ao mestre André Goulart Poletto e

mestrando Thiago Pires por aceitar o convite de compor a banca avaliadora e fazer parte desse momento tão especial de minha vida.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina, por prover as ferramentas necessárias para a realização de um sonho. O esforço e dedicação empregados para ingressar nessa instituição foram mantidos durante todo o período da graduação e tenho orgulho de todas minhas conquistas até aqui. As experiências vividas nesta universidade me tornam uma pessoa mais evoluída e consciente. Obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Núcleo de Odontologia Hospitalar, do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago HU/UFSC/EBSERH (Florianópolis, SC, Brasil) - onde tive a oportunidade de enriquecer meus conhecimentos prático-científicos -, em nome das Profas. Liliane Grando e Ayra Bonfim e Dra. Bianca Bianco, pelo auxílio prestado durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Centro de Pesquisas Oncológicas (Florianópolis, SC, Brasil), em nome da Dra. Mariana Minamisako; as Clínicas Odontológicas da Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis, SC, Brasil), em nome da Profa. Patrícia Cé e ao Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis, SC, Brasil), em nome do Prof. Rogério Gondak pela colaboração na coleta, processamento e análise das amostras.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar características morfológicas do sistema lacunar de osteócitos no osso de pacientes submetidos à radioterapia (RT) e comparar com indivíduos não submetidos à radiação ionizante. Pacientes com histórico de RT em região de cabeça e pescoço foram selecionados (grupo IR²) e tiveram fragmentos ósseos coletados durante cirurgia de exodontia, regularização de rebordo, remoção de sequestros ósseos e manobras cirúrgicas para tratamento da osteorradionecrose (grupo ORN). As amostras do grupo IR² e ORN foram agrupadas, compondo o grupo IR. Para análise comparativa, indivíduos não submetidos à RT foram selecionados dentre aqueles que precisavam de algum tipo de osteotomia (grupo NIR). Cortes histológicos dos fragmentos ósseos foram obtidos e corados em Hematoxilina e Eosina (H&E) para análise qualitativa e quantitativa. Na análise qualitativa, 25 blocos de osso irradiado e 21 do grupo não irradiado foram avaliados. As lâminas foram avaliadas concomitantemente por três operadores e os casos com osteócitos viáveis para análise foram selecionados para avaliação do sistema lacunar. Na análise quantitativa histomorfométrica, o sistema lacunar foi avaliado por avaliador único de forma cegada. As seguintes características foram avaliadas: a) avaliação da celularidade, obtida pela relação entre a quantidade de lacunas preenchidas com osteócitos e lacunas vazias pela área óssea total avaliada, obtendo a densidade de osteócitos (ot.D) e a densidade de lacunas vazias (Lv.D); b) avaliação da morfologia lacunar, avaliando a área lacunar (Lac.ar) e perímetro lacunar (Lac.p). Todas as análises foram realizadas no software ImageJ/Fiji utilizando os plug-ins “cell counter” e “measure”, sendo as medidas Lac.ar e Lac.p obtidas por um único operador com a ferramenta ponto-a-ponto. Como resultados, as amostras ósseas de 6 pacientes irradiados (6 homens) e 16 não irradiados (6 masculinos e 10 femininos) foram analisadas. Foram encontradas variações no sistema lacunar, com redução no número de osteócitos em osso irradiado, quando comparado ao osso não-irradiado ($p < 0,0001$). Diferença significativa também foi observada na maior quantidade de lacunas vazias em osso irradiado, em relação ao osso não irradiado ($p = 0,007$). Em contrapartida, não foi observada diferença significativa quanto ao tamanho Lac.ar osteocítica nos dois grupos ($p = 0,98$) e parece haver uma tendência para significância entre os dois grupos quanto ao Lac.p ($p = 0,053$). Conclui-se que a radiação ionizante tem efeitos importantes na celularidade óssea, com a redução no número de osteócitos e o aumento do número de lacunas vazias. Ainda, parece haver uma tendência de variação morfométrica no formato da lacuna.

Palavras-chave: Osso e Ossos; Osteócitos; Efeitos da Radiação; Radioterapia.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the morphological characteristics of the osteocyte lacunar system in the bone of patients undergoing radiotherapy (RT) and compare them with individuals not subjected to ionizing radiation. Patients with a history of RT in the head and neck region were selected (IR² group) and had bone fragments collected during extraction surgery, ridge regularization, removal of bone sequestra and surgical maneuvers for treatment of osteoradionecrosis (ORN group). Samples from the IR² and ORN groups were grouped, composing the IR group. For comparative analysis, individuals not subjected to RT were selected among those who required some type of osteotomy (NIR group). Histological sections of the bone fragments were obtained and stained with Hematoxylin and Eosin (H&E) for qualitative and quantitative analysis. In the qualitative analysis, 25 irradiated bone blocks and 21 from the non-irradiated group were evaluated. The slides were evaluated simultaneously by three operators, and the cases with viable osteocytes for analysis were selected for evaluation of the lacunar system. In the quantitative histomorphometric analysis, the lacunar system was evaluated by a single blinded evaluator. The following characteristics were evaluated: a) evaluation of cellularity, obtained by the ratio between the number of lacunae filled with osteocytes and empty lacunae by the total bone area evaluated, obtaining the osteocyte density (ot.D) and the density of empty lacunae (Lv.D); b) evaluation of lacunar morphology, evaluating the lacunar area (Lac.ar) and lacunar perimeter (Lac.p). All analyses were performed in the ImageJ/Fiji software using the “cell counter” and “measure” plug-ins, with the Lac.ar and Lac.p measurements obtained by a single operator using the point-to-point tool. As a result, bone samples from 6 irradiated patients (6 men) and 16 non-irradiated patients (6 men and 10 women) were analyzed. Variations in the lacunar system were found, with a reduction in the number of osteocytes in irradiated bone, when compared to non-irradiated bone ($p < 0.0001$). A significant difference was also observed in the greater number of empty lacunae in irradiated bone, in relation to non-irradiated bone ($p = 0.007$). In contrast, no significant difference was observed in the size of osteocytic Lac.ar in the two groups ($p = 0.98$) and there seems to be a trend towards significance between the two groups regarding Lac.p ($p = 0.053$). It is concluded that ionizing radiation has important effects on bone cellularity, with a reduction in the number of osteocytes and an increase in the number of empty lacunae. Furthermore, there seems to be a trend towards morphometric variation in the shape of the lacuna.

Keywords: Bone and Bones; Osteocytes; Radiation Effects; Radiotherapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEPON	Centro de Pesquisas Oncológicas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
Gy	Gray
H&E	Hematoxilina e Eosina
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy
IR	Grupo de pacientes irradiados
IR2	Pacientes submetidos a radioterapia
Lac.ar	Área da lacuna
Lac.p	Perímetro da lacuna
LLM	Large Language Models
Lv.D	Densidade de lacunas vazias
NIR	Grupo de pacientes não irradiados
NOH	Núcleo de Odontologia Hospitalar
ORN	Osteorradição
Ot.D	Densidade de osteócitos
RANK-L	Receptor activator of nuclear factor κ B ligand
RT	Radioterapia

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1	OSSO E REMODELAÇÃO	13
2.2	OSTEÓCITOS: MECANOSSENSORES E REGULADORES CENTRAIS DA REMODELAÇÃO.....	14
2.3	EFEITOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE NO OSSO.....	14
2.4	ANÁLISE ÓSSEA, VARIAÇÕES MORFOLÓGICAS E SUAS REPERCUSSÕES 15	
3.	OBJETIVOS	17
3.1	OBJETIVO GERAL.....	17
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	18
5.	RESULTADOS	22
6.	DISCUSSÃO	26
7.	CONCLUSÃO.....	29
	REFERÊNCIAS.....	30
	ANEXO A – ATA DE APRESENTAÇÃO.....	33
	ANEXO B – TCLE	34
	ANEXO C – CÓDIGO COMPUTACIONAL PARA CEGAMENTO DAS AMOSTRAS	38
	ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	39

1. INTRODUÇÃO

A radioterapia é uma modalidade terapêutica historicamente consagrada, cuja aplicação se encontra no tratamento de malignidades, podendo ser utilizada como única modalidade de tratamento ou também associada à cirurgia ou quimioterapia (Allen; Her; Jaffray, 2017; Schae; McBride, 2015). A radiação ionizante para fins terapêuticos é usualmente orquestrada para entrega de uma dose de 2 Gy/dia – com dose total variando entre 50-70 Gy, com concentração da dose total no tumor (alvo) e menores doses em drenagem, ou seja, nos tecidos adjacentes (Allen; Her; Jaffray, 2017; Schae; McBride, 2015). Este tratamento provou ser eficaz na redução da taxa de mortalidade, redução de doença microscópica e metástase loco-regional, além de reduzir a dor de metástases ósseas. Contudo, efeitos colaterais significativos podem ser consequências negativas do tratamento em função da distribuição da dose de radiação ionizante, e especialmente para os ossos, pacientes podem experimentar fraturas ósseas e osteorradionecrose (ORN). A Radioterapia de Intensidade Modulada – IMRT (do acrônimo para o nome na língua inglesa *Intensity-modulated radiation therapy*) é a mais recomendada atualmente para tumores de cabeça e pescoço visto sua habilidade de entregar a dose de radiação ideal para os tumores enquanto pode poupar tecidos normais adjacentes de receber altas doses desnecessárias (De Felice; Cattaneo; Franco, 2023).

As alterações ósseas decorrentes da radioterapia podem se manifestar através da diminuição da qualidade e densidade óssea, levando ao aumento do risco de fraturas ósseas. Estudos demonstram que a destruição óssea está diretamente associada ao tempo e a dose empregada no tratamento, onde os efeitos radioterápicos como alteração da morfologia óssea são mais perceptíveis em estágios tardios (Bakar *et al.*, 2022). Estudos experimentais em modelo animal mostraram diferentes resultados. Um estudo com baixa dose (1 Gy/dia) foi conduzido para observar alterações no tecido cortical e medular ósseo. Os resultados não encontraram diferença significativa na morfologia óssea até o terceiro dia, mas mudanças foram observadas a partir do vigésimo primeiro dia (Lima *et al.*, 2017). Alterações na microarquitetura da cortical óssea e o aumento da fragilidade óssea foram observados em estágios mais avançados (14 e 21 dias), e não instantaneamente após a exposição à irradiação (1 a 7 dias), muito embora alterações a nível celular possam ser observadas logo no terceiro dia pós-exposição, assim como o aumento do número de osteoclastos (Lima *et al.*, 2017; Soares *et al.*, 2019), indicando processo de reabsorção óssea.

A partir de uma observação a nível celular, sabe-se que a radiação ionizante afeta moléculas intracelulares, formando radicais livres provenientes do estresse oxidativo

(Donaubauer *et al.*, 2020). A radiação ionizante tem efeitos destrutivos especialmente em moléculas do DNA - desde simples danos às bases até quebras complexas de dupla fita - podendo desencadear a um processo de senescência celular, assim como a parada do ciclo celular, levando a sua morte.

O emprego de altas doses de radiação (maior ou igual a 2 Gy) objetiva o tratamento de neoplasias. Entretanto, ocorrem efeitos negativos intrínsecos na homeostase óssea, com a promoção de osteopenia e talvez osteoporose, elevando o risco de fraturas ósseas. Altas doses de radiação também induzem um processo inflamatório, com a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tecidual alfa e interleucina 6 e 1. Essas citocinas estimulam o processo de osteoclastogênese, aumentando a diferenciação de osteoclastos, e conseqüentemente a reabsorção óssea, além de mudanças no número celular, ao passo que reduz a proliferação osteoblástica, a deposição de matriz e o ciclo celular. Por fim, os osteócitos respondem a radiação ionizante através de alterações morfológicas, como o encurtamento dendrítico e formato poligonal. Alguns estudos mostraram que as lacunas de osteócitos se encontravam vazias em função da perda da viabilidade celular, indicando os efeitos deletérios da radiação ionizante nesse tipo celular (Donaubauer *et al.*, 2020).

A hipótese principal do estudo é que a radioterapia afeta o tecido ósseo com variações no número de osteócitos e no tamanho das lacunas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OSSO E REMODELAÇÃO

O osso é constituído por um tecido conjuntivo metabolicamente ativo, marcado por áreas de mineralização e caracterizado por um intenso processo dinâmico de modelação e remodelação. O osso tem várias funções, destacando-se o suporte estrutural do corpo, a proteção de estruturas e órgãos vitais – a exemplo, a proteção do cérebro pela calota craniana, além de ser o sítio da hematopoese e reservar fatores de crescimento, cálcio, fosfato e outros íons que contribuem para a homeostase do organismo (Buck; Dumanian, 2012).

A estrutura óssea pode ser classificada em dois tipos: cortical ou trabecular. A diferença estrutural é caracterizada por três aspectos fundamentais: densidade/porosidade, estrutura tridimensional e atividade metabólica. O osso cortical corresponde a 80% do esqueleto humano, é denso e sua porosidade varia entre 5-10%, contribuindo para a resistência a torção, flexão e compressão. Já o osso trabecular é composto por uma porosidade que varia de 50-90%, e sua microarquitetura permite maximizar a área de superfície para difusão de nutrientes e moléculas sinalizadoras. Ainda, possui maior taxa metabólica e responde mais rapidamente a estímulos mecânicos. Sua função principal é permitir a deformação e absorção de cargas (Buck; Dumanian, 2012).

Em resposta a fatores fisiológicos ou forças mecânicas, o osso pode alterar sua morfologia, levando a uma adaptação esquelética. A este processo dá-se o nome “modelação” ou “remodelação”, que vai depender se a formação óssea se dá em uma superfície quiescente ou reabsorvida, seja pela remoção ou aposição óssea. Com o envelhecimento, os ossos tendem a se tornar mais amplos e mudam sua forma para acomodar o estresse que age sobre eles. Na modelação, a formação óssea e a reabsorção não ocorrem concomitantemente e é menos frequente que a remodelação. A remodelação é um processo de renovação óssea para manter a resistência mecânica e a homeostase mineral. O remodelamento parece ser aleatoriamente distribuído pelos ossos, mas pode ser ativado por microtrincas e apoptose de osteócitos. Alguns estudos relatam que em áreas de microtrincas ósseas levam os osteócitos a apoptose, resultando em uma resposta osteoclástica subsequente (Verborgt; Gibson; Schaffler, 2000).

Os osteoclastos são as únicas células conhecidas capazes de reabsorver osso e derivam da linhagem de monócitos-macrófagos. Já os osteoblastos são capazes de sintetizar matriz óssea quando sinalizados por citocinas, hormônios ou estímulos mecânicos específicos. Os osteoblastos cercados e aprisionados na matriz mineralizada produzida se tornam

osteócitos, com inúmeras redes de canalículos onde os prolongamentos permitem a difusão de nutrientes e moléculas sinalizadores entre si. Os osteócitos são as células que orquestram a homeostase óssea através da liberação de substâncias que determinam o comportamento osteoblástico e osteoclástico (Clarke, 2008).

2.2 OSTEÓCITOS: MECANOSSENSORES E REGULADORES CENTRAIS DA REMODELAÇÃO

Os osteócitos são as mais numerosas células ósseas e orquestram a homeostase óssea, coordenando o processo de formação e reabsorção óssea, chamado de remodelação (Delgado-Calle; Bellido, 2022; Siddiqui; Partridge, 2016). O processo de remodelação é necessário para a substituição de osso velho e/ou danificado (por exemplo, por microtrincas) e também previne efeitos relacionados à idade e suas consequências. Caso haja alteração danosa nos padrões de remodelação, doenças como a osteoporose ou outras doenças osteometabólicas podem afetar negativamente a saúde do indivíduo (Siddiqui; Partridge, 2016). Como principal regente da remodelação, os osteócitos respondem a estímulos mecânicos em função de sua morfologia específica, em particular pelos seus processos dendríticos rígidos em relação ao seu corpo celular e a partir de características estruturais de seu microambiente extracelular (Schaffler *et al.*, 2014). Ainda, o fluxo do fluido através do sistema lacuno-canalicular é o estímulo mecânico primário sentido pelos osteócitos (Schaffler *et al.*, 2014).

2.3 EFEITOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE NO OSSO

A radiação ionizante é amplamente utilizada na área da saúde no tratamento de tumores malignos pela técnica da radioterapia. Apesar de ser empregada nesta importante modalidade terapêutica, a radiação ionizante não atinge somente o tecido alterado, mas também células saudáveis, incluindo células ósseas (Wang *et al.*, 2021). Estudos em animais observaram alterações na qualidade óssea em função dos efeitos da radiação ionizante, como a redução da área de matriz óssea cortical, além de alterações histomorfométricas como o aumento da área e perímetro de canais, sugerindo que a radiação pode afetar propriedades mecânicas e morfológicas do osso (Rabelo; Beletti; Dechichi, 2010). A radiação ionizante também pode causar danos ao colágeno da matriz óssea e também na hidroxiapatita, além de reduzir a radiodensidade e rigidez óssea, especialmente em estágios mais tardios pós-irradiação, contribuindo para o aumento de fraturas ósseas. Em áreas de tecido ósseo imaturo

irradiado, pôde-se observar redução na espessura trabecular (Limirio *et al.* 2019). Ainda, o número de osteócitos parece reduzir em amostras ósseas irradiadas, indicando um processo destrutivo dessas células causado pela irradiação (Soares *et al.* 2019).

Sabe-se que os osteócitos têm importante função na homeostase óssea e orquestram a remodelação através da regulação de atividade osteoblástica e osteoclástica. Quando afetados por radiação ionizante, sua viabilidade é comprometida, resultando em alterações como a parada do ciclo celular, alteração na expressão de citocinas, quimiocinas, metaloproteinases e danos a estrutura do DNA, além do encurtamento dos processos dendríticos (Wang *et al.*, 2021). As alterações decorrentes da radiação também afetam as células blásticas e clásticas: ao passo que reduz o número de células osteoblásticas e conseqüentemente a deposição de matriz óssea, ocorre um aumento na quantidade de células osteoclásticas, estimuladas por citocinas promotoras de diferenciação celular, liberadas por osteócitos senescentes, resultando na redução da qualidade óssea (Donaubauer *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que a radiação pode resultar em danos ósseos semelhantes ao envelhecimento, o que influencia a cicatrização de fraturas após o tratamento radioterápico e o acúmulo de células senescentes implica em outras condições fisiopatológicas, como a osteoporose relacionada à idade e no desequilíbrio do metabolismo ósseo, como a ORN (Chandra; Park; Pignolo, 2019).

A ORN é uma complicação decorrente da radioterapia de cabeça e pescoço, caracterizada por degeneração do tecido ósseo que persiste por ao menos três meses sem cicatrização espontânea e afeta principalmente a mandíbula. Se não tratada pode culminar em fraturas, ocasionando dor, trismo, disfagia e redução na qualidade de vida (Meleca *et al.*, 2021).

2.4 ANÁLISE ÓSSEA, VARIAÇÕES MORFOLÓGICAS E SUAS REPERCUSSÕES

A análise da morfometria óssea é material de estudo desde as primeiras pesquisas sobre a matriz óssea. Inúmeras formas de análise de canais, lacunas, ósteons e células da matriz óssea são descritos na literatura, com a observância de parâmetros como diâmetro, área, perímetro e outros aspectos morfológicos (Reddy *et al.* 2023; Rabelo; Beletti; Dechichi, 2010). Um estudo recente em animais avaliou qualitativamente os efeitos da radiação ionizante na microarquitetura óssea, observando alterações significativas no reparo ósseo, evidenciado histologicamente pelo baixo número de osteócitos e aumento da quantidade e tamanho de lacunas vazias no osso irradiado (Mendes *et al.*, 2020). Os efeitos deletérios da

radiação na vascularização podem explicar o aumento de lacunas vazias após a radiação, resultando em oferta limitada de oxigênio e nutrientes aos osteócitos, levando à morte programada das células.

Outros estudos realizaram a análise histológica quantitativa das características da rede lacuno-canalicular de osteócitos em osteófitos, com o interesse de avaliar as alterações na rede lacuno-canalicular. Os resultados indicaram um maior número de osteócitos em osteófitos, quando comparados com osso adjacente, além de que os osteófitos apresentam menor número de lacunas vazias. Essas variações histomorfométricas podem refletir em uma adaptação da rede lacuno-canalicular em decorrência de estímulos micromecânicos (Rabelo *et al.*, 2020).

Para melhor compreensão das alterações ósseas decorrentes da radioterapia, é necessário realizar estudos mais focados na análise morfométrica dos osteócitos, que é o tipo celular mais abundante no osso. Sendo o osteócito a célula que compreende mais de 90% da população celular óssea, e tendo a ciência do seu importante papel como maestro da homeostase óssea, sabe-se que essa população celular deve ser alvo de estudos. Poucos estudos na literatura atual investigaram os efeitos da radiação ionizante nos osteócitos em humanos. Por essa razão, o enfoque deste presente estudo está concentrado na observação de alterações morfológicas que podem estar presentes após a irradiação do tecido ósseo. A hipótese nula do estudo é que o osso irradiado não apresenta diferença quando comparado ao osso normal em relação à morfologia dos osteócitos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o osso irradiado com ênfase na análise morfológica do sistema lacunar dos osteócitos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar qualitativa e quantitativamente o osso irradiado, de pacientes com e sem osteorradição, com foco na identificação de características morfológicas da rede lacunar dos osteócitos.
- Comparar a rede lacunar do osso irradiado com aquela encontrada no osso não irradiado de indivíduos saudáveis, comparando a quantidade de lacunas com osteócitos e vazias, a área e perímetro lacunar.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa está inserida em um macroprojeto intitulado “Qualidade óssea e os efeitos da radioterapia: avaliação de parâmetros microarquiteturais, morfométricos e presença de microdanos no osso submetido à radiação ionizante”, que se caracteriza por um estudo clínico, analítico-observacional, transversal, quantitativo com pacientes diagnosticados com ORN ou que foram submetidos à radioterapia e precisavam de alguma intervenção cirúrgica. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com registro CAAE 38951420.1.0000.0121 e aprovado na sua segunda versão, com parecer de número 4.451.520 (Anexo D). Um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi disponibilizado ao paciente (Anexo B), para que estivesse ciente e de acordo com os procedimentos desta pesquisa.

Fragmentos ósseos de mandíbula e maxila de pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (Grupo IR somando subgrupos ORN e IR²) foram obtidos durante procedimentos cirúrgicos realizados no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – UFSC, Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) e Clínicas Odontológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, no qual os pacientes não receberam mais do que 2 Gy/dia. Os procedimentos cirúrgicos incluíram: exodontias, regularização de rebordo, remoção de sequestros ósseos e outras manobras cirúrgicas para tratamento da ORN e demais osteotomias. Para efeitos de análise comparativa, um grupo de indivíduos normorreativos, sem histórico de lesões em mucosa oral, câncer oral ou radioterapia (Grupo NIR) também tiveram fragmentos ósseos coletados durante procedimentos cirúrgicos de exodontia e/ou durante cirurgia ortognática, pacientes estes incluídos também no macroprojeto. O osso coletado foi fixado e armazenado em solução de formalina tamponada para processamento histológico. Todos os critérios de inclusão e exclusão do grupo IR foram respeitados, sendo eles:

- Critérios de inclusão: Pacientes previamente diagnosticados com câncer, primário ou metastático, localizado na região de cavidade oral e orofaringe, que tenham realizado tratamento radioterápico, associado ou não a tratamento cirúrgico e/ou quimioterapia. Foram incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, capazes, que assinaram o TCLE. Como principal critério de inclusão foram aqueles com indicação de tratamento cirúrgico em cavidade oral envolvendo manipulação óssea, incluindo: exodontias e/ou curetagem para tratamento da ORN, como parte do tratamento odontológico proposto pela equipe do NOH/HU/UFSC ou dos outros serviços.

- Critérios de exclusão: Pacientes menores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, pacientes que fazem ou fizeram o uso de medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, incluindo bisfosfonatos (Alendronato, Ácido Zoledrônico e outros) e anticorpo monoclonal (Denosumabe) ou corticosteroides em uso por tempo de uso prolongado (mais de 3 meses), ou ainda, por aqueles que não concordaram em participar desta pesquisa.

Para o grupo comparativo os critérios de inclusão foram: indivíduos de ambos os sexos, sem doenças osteometabólicas e/ou histórico de câncer, e em concordância com a participação do estudo mediante assinatura de TCLE.

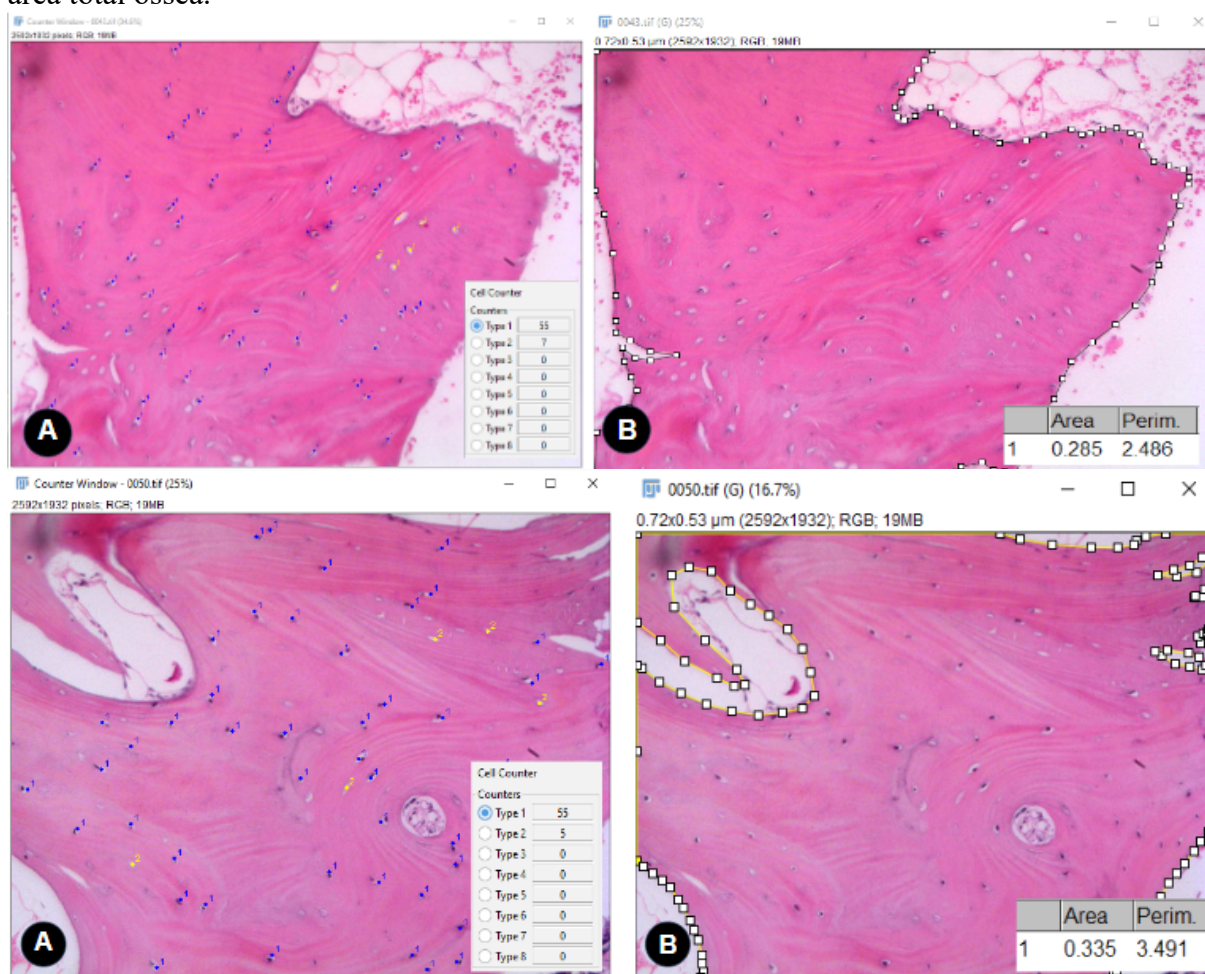
As amostras foram descalcificadas em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) sal dissódico P.A, de forma que a solução foi substituída duas vezes por semana, até apresentar características viáveis para processamento de inclusão em parafina. Cortes histológicos semi seriados com 4 μm de espessura foram obtidos usando o micrótomo HM315R Microm (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, EUA), paralelamente ao plano de inclusão em 3 níveis diferentes e corados em Hematoxilina e Eosina (H&E) para análise qualitativa. As lâminas foram avaliadas concomitantemente por três operadores (dois alunos e um professor) e os casos com osteócitos viáveis para análise foram selecionados para posterior avaliação do sistema lacunar. Os parâmetros avaliados na análise qualitativa foram: presença de osso cortical ou trabecular, sendo considerado um osso maduro aquele com organização lamelar; presença de osteóide; presença de osteócitos viáveis para análise, ou seja, áreas com lacunas incluídas da matriz, contendo ou não o corpo celular e/ou o núcleo do osteócito representado por uma coloração basofílica.

A análise quantitativa do sistema lacunar foi conduzida por um único operador, de forma cegada e randômica, a fim de eliminar o viés de análise. O cegamento das amostras foi realizado com a conversão do nome dos arquivos que permitiam a identificação do grupo para números inteiros em ordem crescente e aleatória. Para isso, foi desenvolvido um código de computador, em linguagem Python, processado na plataforma online de Inteligência Artificial GPT-4 (OpenAI, San Francisco, CA, EUA) (Anexo C), do tipo modelo de linguagem grande (do inglês, LLM Large Language Models). O sistema lacunar dos osteócitos e sua rede de conexão foi avaliado por meio de características histomorfométricas, seguindo os protocolos de Rabelo *et al.* (2020) e Mendes *et al.* (2020).

De forma resumida, a análise do sistema lacunar dos osteócitos foi realizada através da: a) avaliação da celularidade, com a seleção de duas a quatro áreas de interesse com aumento de 20x para cada amostra, em lâminas coradas em H&E. As áreas de interesse variaram entre 2 a 4 até atingir um mínimo de 100 lacunas para análise. As áreas de interesse

foram fotografadas para análise histomorfométrica no software ImageJ/Fiji. Em cada imagem, a contagem do número de lacunas preenchidas com osteócitos e o número de lacunas vazias foi realizada através do plug-in “cell counter” (Figura 1A). Posteriormente, a área óssea total foi delimitada e calculada em mm², obtendo-se a densidade de osteócitos (Ot.D) e densidade de lacunas vazias (Lv.D) (Figura 1B). Estes parâmetros foram avaliados considerando a área óssea total analisada, ou seja, a área de matriz mineralizada em cada imagem (Rabelo *et al.* 2020; Mendes *et al.* 2020).

Figura 1 – Contagem do número de osteócitos e lacunas vazias, assim como delimitação da área total óssea.

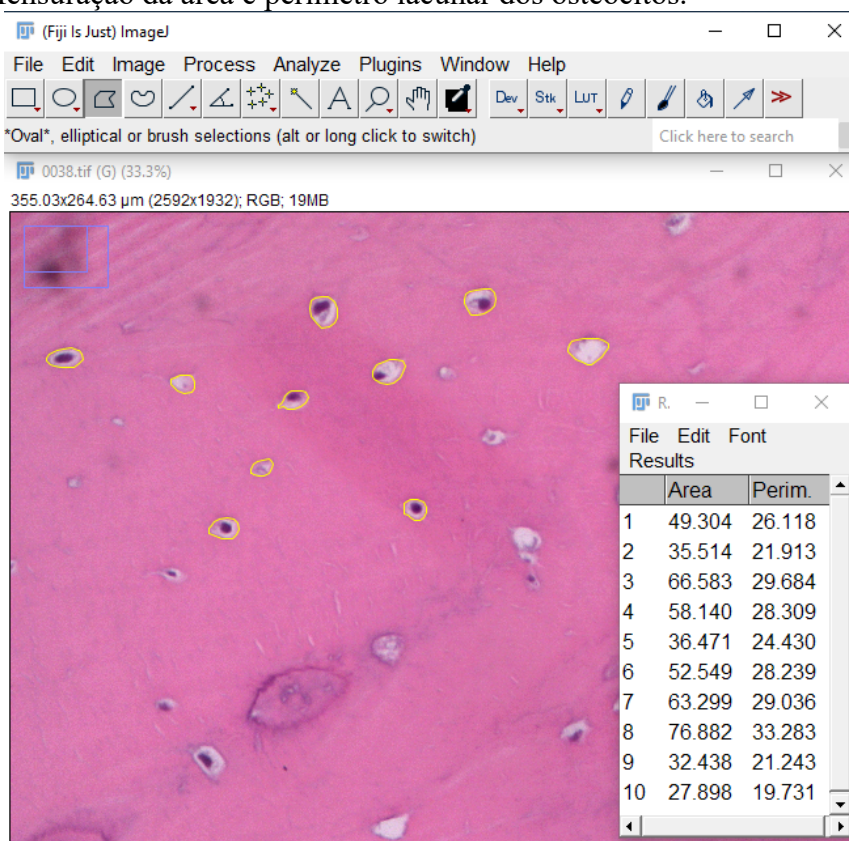


Legenda: Fotomicrografia em aumento original de 20x mostrando osso cortical lamelar corado em H&E. A) Contagem do número de osteócitos e lacunas vazias através do plug-in “cell counter”. Nota-se a presença de lacunas preenchidas com osteócitos (marcação azul) e lacunas vazias (marcação amarela). No canto inferior direito verifica-se a quantidade de osteócitos, representado por “Type 1”, e lacunas vazias por “Type 2”. B) Delimitação da área óssea, realizado através da ferramenta segmentação interativa, em mm² (contorno preto) para realizar a densidade do número de osteócitos e lacunas vazias. O resultado da mensuração da área óssea total foi realizado pelo plug-in “measure”, localizado no canto inferior direito da imagem. Fonte: o próprio autor.

Nestas mesmas regiões, novas capturas microscópicas no aumento de 40x foram realizadas para: b) avaliação da morfologia lacunar, com a análise da área média (Lac.ar), em

μm^2 , e perímetro (Lac.p) das lacunas em μm , obtidas medindo 10 células de cada amostra em cada região, cortical e trabecular, analisadas pelo plug-in “measure”. Idealmente propôs-se a mensuração de lacunas vizinhas, a fim de evitar diferenças no tamanho em função os diferentes níveis de profundidade que as lacunas possam estar. As medidas Lac.ar e Lac.p foram obtidas pelo processo de segmentação interativa, utilizando a demarcação manual das lacunas por um único operador com a ferramenta ponto-a-ponto (Figura 2).

Figura 2 – Mensuração da área e perímetro lacunar dos osteócitos.



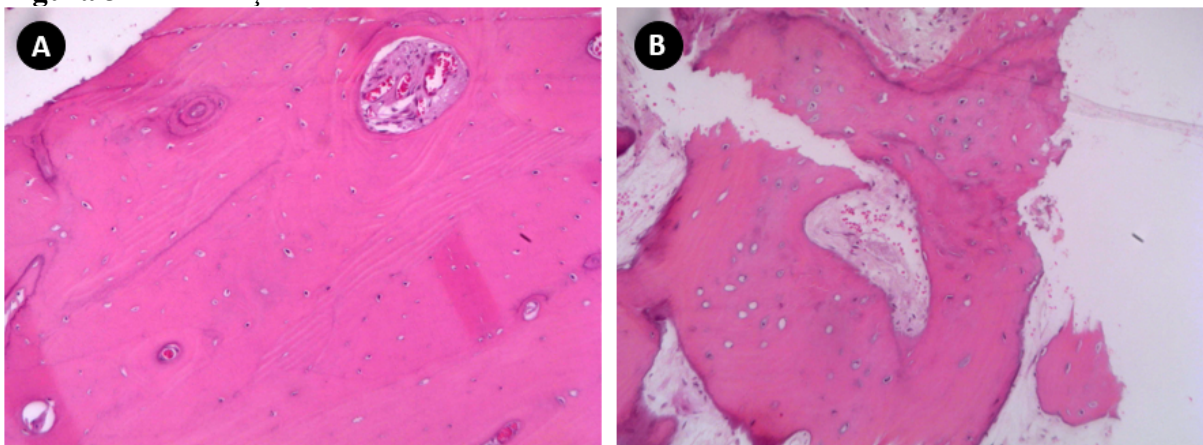
Legenda: Fotomicrografia em aumento original de 40x mostrando osso cortical lamelar corado em H&E. Mensuração da área e perímetro lacunar (delimitação por segmentação interativa – lacunas demarcadas em amarelo) realizada através do plug-in “measure”. Observar que as lacunas mensuradas são vizinhas, de modo a evitar diferenças de tamanho em função dos diferentes níveis de profundidade que as lacunas pudessem estar. No canto inferior direito nota-se os resultados obtidos no software. Fonte: o próprio autor.

A análise estatística foi conduzida utilizando o software GraphPad Prism 9. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para checar a normalidade dos dados. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi realizado para determinar diferenças entre o grupo controle (NIR) e irradiados (IR). As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

A avaliação qualitativa de 45 amostras foi conduzida, sendo que 25 pertenciam ao grupo IR (IR² n=9; ORN n=16) e 20 amostras ao grupo NIR. Foi observado no grupo NIR um predomínio de amostras contendo osso cortical, onde apenas uma amostra não possuía esse tipo de osso. Osso trabecular foi observado em sete amostras deste grupo. Todas as amostras analisadas do grupo NIR apresentavam osso lamelar e três delas apresentavam osteóide. Já o grupo IR foi composto por amostras ósseas com escasso número de osteócitos, com matriz óssea frequentemente apresentando desorganização tecidual e áreas amorfas, sendo algumas delas sugestivas de necrose (Figura 3). Nas amostras do grupo IR era possível observar a presença de linhas basofílicas irregulares, que sugerem processo de remodelação prévio. Ainda, para a análise lacunar, as áreas amorfas foram descartadas, e apenas as áreas com morfologia óssea típica foram usadas para escolher as regiões de interesse.

Figura 3 – Diferença entre o osso controle e irradiado.

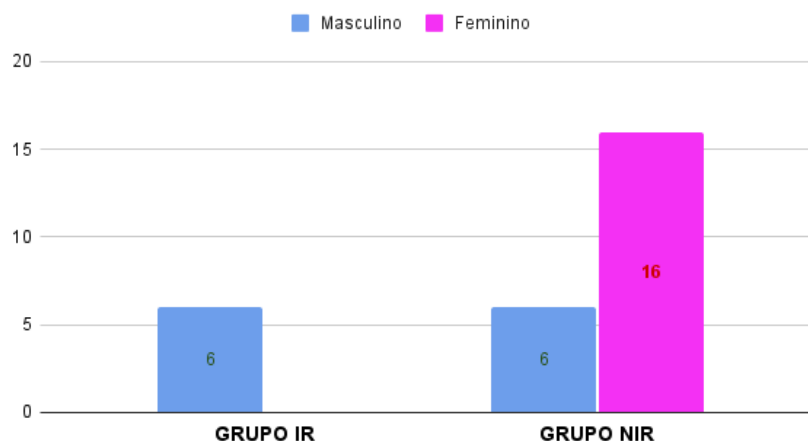


Legenda: Fotomicrografia em aumento original de 20x corado em H&E. A) Em um tecido ósseo saudável nota-se a presença majoritária de osteócitos dentro das lacunas. B) Já no osso irradiado observa-se redução significativa do número de osteócitos imersos nas lacunas. Fonte: o próprio autor.

Muitas amostras foram descartadas da pesquisa por não obedecerem aos critérios de viabilidade das amostras – amostras com osteócitos viáveis -. Além disso, foi possível interpretar que os processamentos de algumas amostras talvez tenham sido inadequados, inclusive com tempo exagerado em solução de formalina tamponada, contribuindo para a redução do número de amostras deste grupo. Ao fim, para análise lacunar, foram incluídas nesta pesquisa seis amostras para o grupo IR (ORN n=1; IR² n=5), e 16 para o grupo NIR.

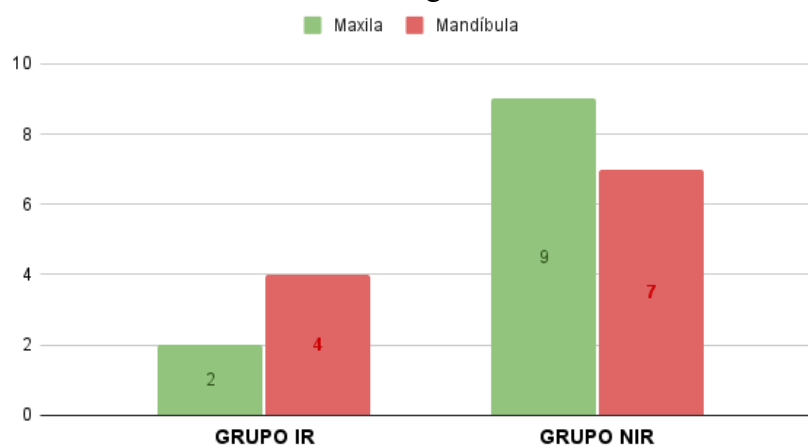
Quanto à distribuição demográfica, o grupo IR foi composto em sua totalidade pelo sexo masculino, ao passo que o grupo NIR foi composto por 6 pacientes do sexo masculino e 10 do feminino (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição demográfica quanto ao sexo.



A composição etária do grupo NIR variou de 15 a 54 anos, enquanto o grupo IR variou de 55 a 79 anos. O grupo IR teve 4 amostras coletadas da mandíbula e 2 da região maxilar. Já o grupo NIR teve 7 amostras da mandíbula e 9 da maxila (Figura 5).

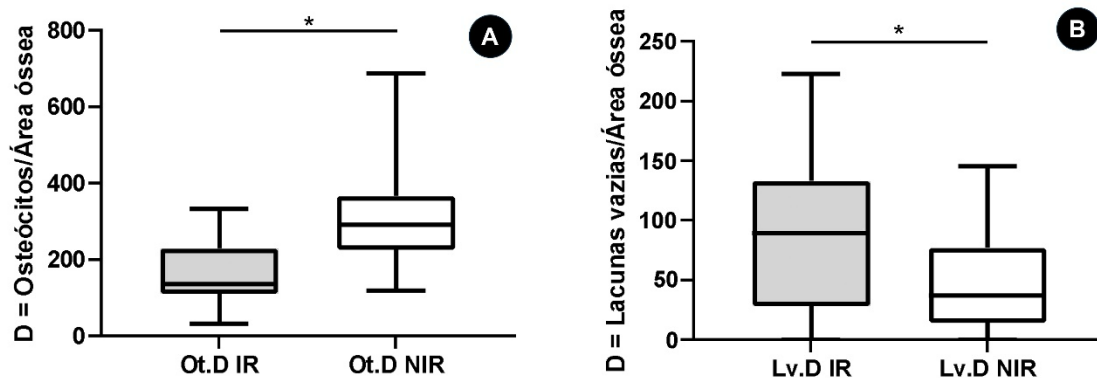
Figura 5 – Número de amostras coletadas em região de mandíbula e maxila



Para análise do número de osteócitos e lacunas vazias, foram avaliadas 19 imagens do grupo IR e 44 do grupo NIR, em aumento de 20x. No aumento de 40x, foram realizadas 69 imagens (NIR n=49; IR n=20) e 690 lacunas mensuradas, sendo 490 do NIR e 200 do IR.

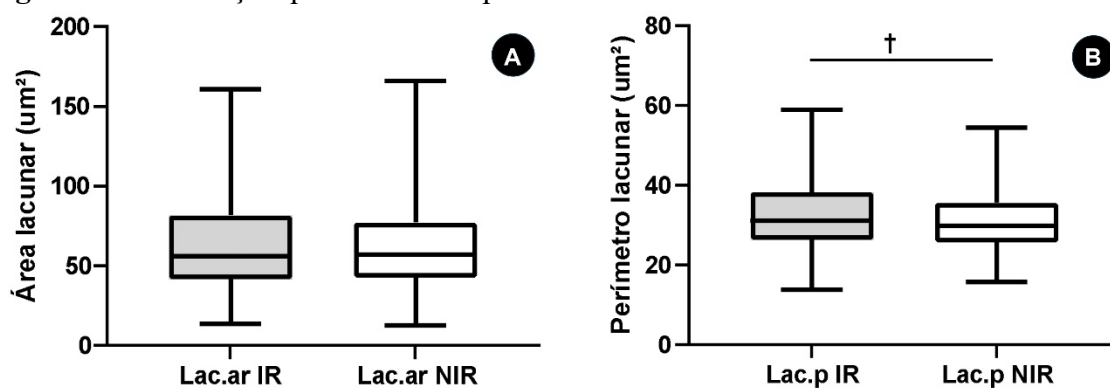
A análise histomorfométrica revelou um aumento significativo ($p < 0,007$) na quantidade de lacunas vazias em ossos irradiados em comparação com o grupo não irradiado. Quando comparado com o grupo IR, as avaliações mostraram que o osso não irradiado apresenta maior quantidade de osteócitos, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), comparado ao IR (Figura 5 e Tabela 1).

Figura 5 – Diferenças quanto ao número de osteócitos e lacunas vazias pela área óssea, em osso irradiado e não irradiado.



Legenda: Gráfico de box-plot. A) O osso não irradiado apresentou maior número de osteócitos envolvidos na matriz óssea, comparado ao osso irradiado (Teste de Mann-Whitney; $p = < 0,0001$). B) Em contraste, maior número de lacunas vazias foram observadas em osso irradiado (Teste de Mann-Whitney; $p = 0,007$).

A diferença quanto à área lacunar dos osteócitos observadas em um aumento de 40x não foi significativa comparando os dois grupos ($p = 0,98$). Quanto a medida do perímetro lacunar, parece haver uma tendência a apresentar diferença significativa ($p = 0,053$, sendo $0,06 > p > 0,05$) (Figura 6 e Tabela 1).

Figura 6 – Diferenças quanto a área e perímetro lacunar em osso irradiado e não irradiado.

Legenda: Gráfico de box-plot A) Nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos quanto a área total das lacunas. B) Tendência a haver diferença significativa no perímetro lacunar entre o grupo irradiado e não irradiado.

Tabela 1 – Comparação entre o grupo irradiado (IR) e não irradiado (NIR) considerando os parâmetros da rede lacunar dos osteócitos.

Parâmetros	IR (n=6)	NIR (n=16)	p
	n = 19	n = 44	
Ot.D	136,9 (111,7; 229,4)	291,9 (226,6; 366,5)	<0,0001
Lv.D	89,49 (28,44; 133,2)	37,20 (14,39; 77,19)	0,007
Lac.ar (μm^2)	56,06 (41,85; 81,98)	57,13 (42,94; 77,22)	0,98
Lac.p (μm)	31,19 (26,38; 38,29)	29,99 (25,70; 35,60)	0,053

6. DISCUSSÃO

Neste estudo encontramos um maior número de lacunas vazias e um menor número de osteócitos em ossos maxilares irradiados, dessa forma, sugerindo uma alteração no número de osteócitos como consequência da exposição à radiação ionizante, ainda, que isso talvez esteja relacionado a apoptose dessa população celular. A observância deste padrão de maior número de lacunas vazias é bem descrita em estudos conduzidos em animais (Arnold; Kummermehr; Trott, 1995; Rohrer; Kim; Fayos, 1979; Mendes *et al.* 2019) e em humanos (Reddy *et al.* 2023; Dekker *et al.* 2022; Padala *et al.* 2021). Neste sentido, nossos dados corroboram com a literatura encontrando maior número de lacunas vazias, mesmo com condições de avaliação muito distintas, tipo dose única ou fracionada, ossos de diferentes processos de ossificação, ossos com diferentes taxas de remodelação, dentre outros.

Para além do efeito da radiação ionizante, sabe-se que outros fatores também influenciam no número de osteócitos, sendo um deles o sexo do indivíduo. Alimy *et al.* (2024) observou que o sexo é um parâmetro importante quanto ao número de lacunas em diferentes idades. No sexo masculino, conforme o avanço da idade há uma redução na quantidade de lacunas com osteócitos, e ainda, variação no número de lacunas mineralizadas. Em nosso estudo, o grupo IR foi composto exclusivamente pelo sexo masculino, e confrontando com os resultados do artigo mencionado, a observância da distribuição do número de lacunas vazias pode estar associada com um menor número de lacunas nos homens. Vale ressaltar que o perfil epidemiológico de indivíduos com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço que passam por radioterapia é exatamente o de pacientes do sexo masculino, com diagnóstico de carcinoma epidermóide, sendo predominantemente fumantes, etilistas, e acima de 50 anos de idade (Neville *et al.* 2016).

Especificamente relacionado à radiação, estudos que também avaliaram o osso de humanos e os efeitos da radioterapia mostraram achados semelhantes aos nossos. Reddy *et al.* (2023) observou, tanto em microscopia de luz quanto em microscopia eletrônica, a redução significativa do número de osteócitos e aumento de lacunas vazias em mandíbulas humanas irradiadas. Já contrastando com nosso estudo, Dekker *et al.* (2022) não encontrou diferença significativa no número de osteócitos pela área óssea irradiada em mandíbulas irradiadas, apesar da quantidade de osteócitos no grupo irradiado ser menor. Neste mesmo estudo, a diferença foi significativa quanto ao número de lacunas vazias pela área óssea. As diferenças metodológicas e de caracterização da amostra podem explicar similaridades e diferenças destes dois artigos mencionados conduzidos pelo mesmo grupo com os nossos resultados.

Todos os casos foram de mandíbula anterior e todos os indivíduos passaram por tratamento com oxigenação hiperbárica previamente a coleta do osso, o que não ocorreu com os 6 pacientes incluídos em nosso estudo.

Ainda, a variabilidade do número de osteócitos entre os grupos IR e NIR pode ser justificada pela diferença de tempo entre o período em que o paciente foi irradiado pela última vez, o momento de coleta da amostra óssea irradiada e a dose empregada, visto que parece haver um aumento no número de osteócitos de 14 a 18 semanas após a irradiação (Maeda *et al.* 1988). Entretanto, deve ser levado em consideração que o estudo foi observado em modelos animais, com dose única de radiação.

A ausência de osteócitos afeta negativamente a homeostase óssea e o funcionamento do sistema lacuno-canalicular, uma vez que esta célula é a responsável pela comunicação intra e extracelular, pela transferência de substâncias químicas endógenas e exógenas e fatores de transcrição no tecido ósseo (Domazetovic *et al.* 2017). É bem estabelecido que a irradiação afeta a viabilidade dos osteócitos, como o aumento da taxa de apoptose dessas células. Os osteócitos irradiados que sobrevivem passam a apresentar um fenótipo senescente, que promovem a osteoclastogênese através da liberação de citocinas como HMBG1 e elevação dos níveis de osteoprotegerina e RANK-L, indicando um papel importante dos osteócitos na perda óssea induzida pela irradiação (He *et al.* 2019). Zhang *et al.* (2018) observaram em estudos *in vitro* e *in vivo* efeitos duais da irradiação sobre a osteoclastogênese: em altas doses (>10Gy) é inibida, e em baixas doses (<2Gy) é acelerada. Em nosso estudo, todos os pacientes irradiados não receberam mais do que 2 Gy por sessão, e a desorganização tecidual foi muito observada principalmente em amostras ORN, com praticamente todas as lacunas vazias.

Em nosso estudo não parece haver diferença quanto à área lacunar entre os dois grupos. Na literatura há escassas informações que comparem as áreas lacunares em maxilares irradiados, sendo mais comumente encontrado comparações entre grupos que fazem uso de medicações antirreabsortivas. As pesquisas que tratam da comparação da área lacunar em osso irradiado restringem-se em modelos animais. Mendes *et al.* (2020) observou em tibia de coelhos que as lacunas são maiores no grupo irradiado, com diferença significativa, mas isso em osso imaturo em um processo de reparo. Entretanto, a dose única de radiação e por se tratar de modelo animal, é impossível realizar uma comparação direta com os resultados obtidos em nossa pesquisa. Para além dos efeitos da radiação, o estudo de Alimy *et al.* (2024) também não observou nenhum tipo de correlação entre a área lacunar de amostras ósseas saudáveis entre o sexo masculino e feminino. Pouquíssimos estudos que avaliam o perímetro

lacunar foram encontrados na literatura, sendo que nenhum avaliou o perímetro em osso irradiado. Em nosso estudo, foi observado uma tendência de diferença significativa entre os grupos, apresentando maior perímetro o grupo irradiado ($p = 0,053$). O perímetro é mais representativo da forma das lacunas, ou seja, enquanto a área tem mais que ver com o tamanho da lacuna, o perímetro reflete seu formato. Uma possível tendência evidenciando um maior perímetro no grupo IR pode apontar lacunas mais heterogêneas do que no grupo NIR. Um maior número de perímetro reflete mais superfície, e como não houve diferença significativa na área, sabe-se que o tamanho não variou, e provavelmente, o que tende a variar é o formato.

Nosso estudo apresentou limitações: após a análise qualitativa, o número de amostras do grupo IR foi reduzido em 76%, muito em função da impossibilidade de análise das amostras, que encontravam com o tecido ósseo descaracterizado, principalmente as amostras ORN. Ainda, algumas amostras foram excluídas da pesquisa em função de dificuldades de processamento do material ósseo: algumas amostras apresentavam qualidade inapropriada após a descalcificação e/ou passagem pelo histotécnico, onde as amostras descolavam-se do bloco parafinado durante a etapa de microtomia. Somado a isso, o grupo IR possui homogeneidade quanto ao fator idade e sexo, composto exclusivamente pelo sexo masculino e com curta diferença de idade, o que não acontece no grupo controle. Sabendo que o número de lacunas de osteócitos diminui conforme a idade no sexo masculino (Alimy *et al.* 2024), talvez fosse interessante incluir amostras do sexo feminino no grupo IR para assemelhar-se com o grupo controle. Também deve ser considerado na interpretação dos resultados que diferenças fisiológicas em relação a características histomorfométricas podem estar presentes entre maxila e mandíbula. Durante a etapa de microtomia, os diferentes ângulos de corte dos blocos parafinados podem ter revelado diferentes padrões quanto a área e perímetro lacunar, de forma que possa ter influenciado tanto o tamanho quanto o formato das lacunas nos dois grupos. Ainda, a dose total de radiação e o tempo decorrido da última dose até o momento da coleta da amostra não foi coletado no grupo IR impossibilitando inferir um limiar de dose que possa estar relacionado com o número de osteócitos, lacunas vazias, área e perímetro lacunar.

7. CONCLUSÃO

Conclui-se que a radioterapia pode resultar em efeitos indesejáveis nos ossos maxilares, revelando um possível desequilíbrio da homeostase óssea, uma vez que existe alteração na celularidade do osso com a redução do número de osteócitos e o aumento de lacunas vazias. Parece ainda haver uma tendência de variação no perímetro lacunar dos osteócitos sem diferença na área, o que pode apontar a presença de lacunas mais homogêneas no osso saudável comparado ao irradiado.

REFERÊNCIAS

- ALIMY, A.R. *et al.* Sex-Specific Association of Clinical Parameters and Components of Femoral Bone Quality in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. **Calcified Tissue International**, p. 1–11, 2024, 14 set. 2024.
- ALLEN, C.; HER, S.; JAFFRAY, D. A. Radiotherapy for Cancer: Present and Future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 109, p. 1–2, 15 jan. 2017.
- ARNOLD, M; KUMMERMEHR, J.; TROTT, K-R. Radiation-Induced Impairment of Osseous Healing: Quantitative Studies Using a Standard Drilling Defect in Rat Femur. **Radiation Research**, v. 143, n. 1, p.77, 1995.
- BAKAR, A. *et al.* Systemic Review on Multilevel Analysis of Radiation Effects on Bone Microarchitecture. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 12, 6 jun. 2022.
- BERK, L. The effects of high-dose radiation therapy on bone: a scoping review. **Radiation Oncology Journal**, v. 42, n. 2, p. 95-103, 27 fev. 2024.
- BUCK, D. W.; DUMANIAN, G. A. Bone biology and physiology: Part I. the fundamentals. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 129, n. 6, p. 1314–1320, jun. 2012.
- CHANDRA, A.; PARK, S. S.; PIGNOLO, R. J. Potential role of senescence in radiation-induced damage of the aged skeleton. **Bone**, v. 120, p. 423–431, 1 mar. 2019.
- CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 3 Suppl 3, 2008.
- DE FELICE, F.; CATTANEO, C. G.; FRANCO, P. Radiotherapy and Systemic Therapies: Focus on Head and Neck Cancer. **Cancers**, v. 15, n. 17, 24 ago. 2023.
- DEKKER, H. *et al.* Osteocyte Apoptosis, Bone Marrow Adiposity, and Fibrosis in the Irradiated Human Mandible. **Advances in Radiation Oncology**, v. 7, n. 4, p. 100951, jul./ago. 2022.
- DELGADO-CALLE, J.; BELLIDO, T. The osteocyte as a signaling cell. **Physiological Reviews**, v. 102, n. 1, p. 379–410, 1 jan. 2022.
- DOMAZETOVIC, V. *et al.* Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 14, n. 2, p. 209-216, 1 maio 2017.
- DONAUBAUER, A. J. *et al.* The Influence of Radiation on Bone and Bone Cells-Differential Effects on Osteoclasts and Osteoblasts. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6377, 2 set. 2020.
- HE, F. *et al.* Irradiation-induced osteocyte damage promotes HMGB1-mediated osteoclastogenesis in vitro. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 10, p. 17314–17325, 20 set. 2019.
- LIMA, F. *et al.* Exposure to Low-Dose X-Ray Radiation Alters Bone Progenitor Cells and Bone Microarchitecture. **Radiation Research**, v. 188, n. 4, p. 433–442, 2 ago. 2017.

LIMIRIO, P.H.J.O. *et al.* Ionizing radiation and bone quality: time-dependent effects. **Radiation Oncology**, v. 14, n. 15, p. [s.i]. 22 jan. 2019.

MAEDA, M. *et al.* Effects of irradiation on cortical bone and their time-related changes. A biomechanical and histomorphological study. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 70, n. 3, p. 392-399, mar 1988.

MELECA, J. B. *et al.* Overview and Emerging Trends in the Treatment of Osteoradionecrosis. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 22, n. 12, p. 1–12, 1 dez. 2021.

MENDES, E. M. *et al.* Effects of ionizing radiation on woven bone: influence on the osteocyte lacunar network, collagen maturation, and microarchitecture. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 8, p. 2763–2771, 1 ago. 2020.

NEVILLE, Brad Brad *et al.* **Patologia Oral e Maxilofacial**. Barueri: Editora GEN Guanabara Koogan, 2016. 928 p.

PADALA, S. R. *et al.* Irradiation affects the structural, cellular and molecular components of jawbones. **International Journal of Radiation Biology**, v. 98, n. 2, p. 136–147, 16 dez. 2021.

RABELO, G. D. *et al.* Multiscale bone quality analysis in osteoarthritic knee joints reveal a role of the mechanosensory osteocyte network in osteophytes. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–12, 20 jan. 2020.

RABELO, G.D; BELETTI, M.E; DECHICHI, P. Histological analysis of the alterations on cortical bone channels network after radiotherapy: A rabbit study. **Microscopy Research and Technique**. v. 73, n. 11, p. 1015-1018. 18 fev. 2010.

REDDY, P. S. *et al.* Microstructural changes in the irradiated and osteoradionecrotic bone: a SEM study. **Ultrastructural Pathology**, v. 48, n. 2, p. 128–136, 19 dez. 2023.

ROHRER, M. D.; KIM, Y.; FAYOS, J. V. The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 48, n. 5, p. 424–440, nov. 1979.

SCHAFFLER, M. B. *et al.* Osteocytes: Master orchestrators of bone. **Calcified Tissue International**, v. 94, n. 1, p. 5–24, 1 jan. 2014.

SCHAUE, D.; MCBRIDE, W. H. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 12, n. 9, p. 527–540, 30 jun. 2015.

SIDDIQUI, J. A.; PARTRIDGE, N. C. Physiological bone remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement. **Physiology**, v. 31, n. 3, p. 233–245, 1 maio 2016.

SOARES, P. B. F. *et al.* Effect of ionizing radiation after-therapy interval on bone: histomorphometric and biomechanical characteristics. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n. 6, p. 2785–2793, 1 jun. 2019.

VERBORGT, O.; GIBSON, G. J.; SCHAFFLER, M. B. Loss of Osteocyte Integrity in Association with Microdamage and Bone Remodeling After Fatigue In Vivo. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 15, n. 1, p. 60–67, 1 jan. 2000.

WANG, Y. *et al.* Radiation induces primary osteocyte senescence phenotype and affects osteoclastogenesis in vitro. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 5, p. 1–12, 1 maio 2021.

ZHANG, J. *et al.* Therapeutic ionizing radiation induced bone loss: a review of in vivo and in vitro findings. **Connective Tissue Research**, v. 59, n. 6, p. 509–522, 29 mar. 2018.

ANEXO A – ATA DE APRESENTAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao oitavo dia do mês de agosto de 2024 às 10:00 horas, em sessão pública na sala de aula H005, bloco H da pós-graduação / CCS desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Gustavo Davi Rabelo e pelos examinadores:

1 – André Goulart Poletto

2 – Thiago Pires Cláudio

o aluno Pedro Senna Witt apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: "**Efeitos da radiação ionizante nos osteócitos: avaliação histomorfométrica da rede lacunar dos ossos maxilares de pacientes submetidos à radioterapia**", como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.

Gustavo Davi Rabelo

André Goulart Poletto

Thiago Pires Claudio

Pedro Senna Witt

ANEXO B – TCLE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa: "*Avaliação dos parâmetros de qualidade óssea de osso submetido à radioterapia*".

Justificativa: Durante e após o tratamento oncológico, podem surgir algumas lesões na boca decorrentes dos tratamentos utilizados (quimioterapia, radioterapia, cirurgia). Algumas destas lesões podem atingir o osso. Com a finalidade de estudar tratamento existentes e novas possibilidades de tratamentos, precisamos compreender as mudanças que ocorrem na estrutura óssea com estes tratamentos. Portanto, o objetivo do presente projeto é avaliar a qualidade óssea de ossos que foram submetidos aos tratamentos oncológicos, principalmente à radioterapia. **Procedimento:** Caso você concorde em participar, vamos fazer as seguintes atividades com você: durante seu tratamento cirúrgico de extração dentária indicada pelo fato de seu dente estar muito destruído e ter uma infecção, será realizada a retirada de dois pequenos fragmentos de osso. A partir destes pequenos fragmentos de osso coletados será realizado um trabalho de pesquisa em laboratório, com a análise microscópica para verificar se existe a presença de pequenos danos à estrutura óssea, e também, análise das células que estão relacionadas com as mudanças na reorganização óssea. As análises destes fragmentos serão realizadas, se possível, nesta instituição. O Sr.(a) poderá se retirar do estudo quando desejar, bastando para isso entrar em contato com o pesquisador responsável, e continuará recebendo todos os cuidados já estabelecidos no decorrer do seu tratamento no Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC. Faremos todo o acompanhamento e lhe daremos toda a assistência necessária ao longo de toda a pesquisa. **Desconforto ou riscos:** Apesar de existir o risco de haver quebra de sigilo quanto às suas informações prestadas, evitaremos ao máximo que isso aconteça, com a utilização de códigos de identificação para cada participante, ao invés de utilizar dados pessoais como seu nome ou outras informações. Desconfortos referentes à cirurgia odontológica indicada poderão ocorrer, dentre eles presença de alteração da cor da região operada (hematoma), dor, infecção ou inchaço (edema), o que é esperado pelo tipo de procedimento cirúrgico pelo qual você irá ser submetido. Por conta da extração dentária indicada e pela remoção dos fragmentos ósseos, você também poderá desenvolver uma necrose óssea neste local, porém, os riscos de ocorrer

este tipo de lesão são iminentes ao procedimento cirúrgico que será realizado e não a remoção dos pequenos fragmentos ósseos; a remoção deles não aumenta ou piora o desconforto. Além disso, a sua participação na pesquisa não muda em nada o tratamento que seria realizado. **Método alternativo de tratamento:** Não haverá método alternativo de tratamento. **Benefícios:** O (a) Sr. (a) não terá nenhum benefício imediato com a participação neste estudo. No entanto, o estudo nos permitirá a obtenção e compartilhamento de resultados com demais pesquisadores que possivelmente auxiliarão no entendimento mais aprofundado do que ocorre com o osso quando o submetemos ao tratamento oncológico. A sua participação na pesquisa não muda a sua proposta de tratamento. **Ficha de coleta e privacidade:** Os dados referentes à sua identificação, doença de origem, estado de saúde e tipos de tratamento serão registrados em uma ficha de coleta que ficará sob responsabilidade do pesquisador responsável, garantindo sigilo quanto à sua identidade em todos os momentos desta pesquisa. Os resultados obtidos com este estudo ficarão sob a responsabilidade do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Catarina, sob cuidados dos pesquisadores envolvidos no projeto, e serão utilizados como dados de pesquisa científica, podendo vir a serem divulgados em artigos e/ou congressos, resguardando-se sempre o sigilo quanto à sua identificação. No entanto, o Sr(a) poderá ter acesso aos resultados provenientes das análises, caso seja do seu interesse. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida ao senhor(a). Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos. **Dúvidas:** Qualquer dúvida, não receie em perguntar ao pesquisador quantas vezes necessário, e o (a) Sr(a) será esclarecido em qualquer momento da pesquisa. **Retirada do Consentimento:** Caso não deseje participar dessa pesquisa ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, poderá fazê-lo em qualquer momento sem qualquer prejuízo ou punição, bastando apenas informar seu desejo ao pesquisador responsável. **Despesas e ressarcimento:** A participação nesta pesquisa não implicará em qualquer despesa extra ao Sr(a). Se for o caso de necessitar de ressarcimento de eventuais gastos, os pesquisadores asseguram que estes serão ressarcidos. **Indenização:** Caso você se sinta lesado de forma material ou imaterial comprovadamente devido à pesquisa, os pesquisadores asseguram que estes danos serão sanados das possíveis formas definidas na legislação vigente. **Resultado:** O pesquisador entrará em contato com o Sr(a). se tiver interesse em saber o resultado. O resultado obtido da pesquisa não alterará em nada o

tratamento e/ou seguimento do Sr(a). Para participar deste estudo você não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano por causa das atividades que fizermos com você nesta pesquisa, você tem direito a indenização.

Eu,

_____, abaixo assinado, declaro que consinto participar no trabalho intitulado "**Avaliação dos parâmetro de qualidade óssea de osso submetido à radioterapia**", e declaro que fui satisfatoriamente esclarecido e que estou livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa sem que isso implique em prejuízo ao meu tratamento e que não preciso apresentar justificativas para isso. Sei também de todas as informações por mim fornecidas e os resultados obtidos na pesquisa só serão utilizados para divulgação científica em reuniões e revistas científicas. Serei informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato desses poderem mudar meu consentimento em participar da pesquisa. Concordo também em responder às questões contidas no formulário que me foi apresentado. Qualquer dúvida contatará um dos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Profa. Liliane Janete Grando, pelo telefone (48) 99971-6864 e email liliane.j.grando@ufsc.br, Prof Gustavo Davi Rabelo pelo telefone (048) 3721-9520 e e-mail dr gustavorabelo@yahoo.com.br, e Profa. Aira Maria Bonfim Santos (48) 99132-6556 e e-mail bonfimaira@gmail.com e cirurgiã dentista Bianca Carla Bianco pelo telefone (48) 999914915 ou e-mail bibibianco@gmail.com para questões relacionadas à pesquisa. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato o **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos** (CEPSH-UFSC), situado no Prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis - Telefone para contato: 3721-6094. O CEPSH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Assim, concordo em participar da pesquisa em questão. Declaro ainda que uma via do presente Termo de Consentimento me foi entregue, assinada e rubricada pelos pesquisadores. Autorização: Autorizo que as fotografias retiradas podem ser usadas como material acadêmico e de pesquisa, respeitando o Código de Ética Odontológica e o Sigilo Profissional, preservando meu direito de não identificação.

Assinatura do participante: Eu, pesquisador responsável pela pesquisa, confirmo que irei cumprir todas as

normas e orientações da Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

_____ Assinatura do
pesquisador responsável: Nome Completo do Participante:

Endereço: _____

Cidade/Estado: _____ Sexo: F / M Data de

Nascimento: ___ / ___ / ___

Florianópolis, ___ de _____ de _____

Este formulário foi lido enquanto eu estava presente.

ANEXO C – CÓDIGO COMPUTACIONAL PARA CEGAMENTO DAS AMOSTRAS

```
import os
import random

def get_directory():
    directory = input("Por favor, insira o diretório onde os arquivos estão
localizados: ")
    if not os.path.isdir(directory):
        print("O diretório inserido não é válido. Tente novamente.")
        return get_directory()
    return directory

def rename_files_randomly(directory):
    files = os.listdir(directory)
    random.shuffle(files)

    for idx, filename in enumerate(files):
        old_file_path = os.path.join(directory, filename)
        if os.path.isfile(old_file_path):
            new_file_name = f"{idx +
1:04d}{os.path.splitext(filename)[1]}" # Formato de quatro dígitos com
extensão original
            new_file_path = os.path.join(directory, new_file_name)
            os.rename(old_file_path, new_file_path)
            print(f"Arquivo '{filename}' renomeado para '{new_file_name}'")

def main():
    directory = get_directory()
    rename_files_randomly(directory)

if __name__ == "__main__":
    main()
```

ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: QUALIDADE ÓSSEA E OS EFEITOS DA RADIOTERAPIA: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS MICROARQUITETURAS, MORFOMÉTRICOS E PRESENÇA DE MICRODANOS NO OSSO SUBMETIDO À RADIAÇÃO IONIZANTE

Pesquisador: Lilliane Janete Grando

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38951420.1.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.451.520

Apresentação do Projeto:

Trata-se de apreciação de resposta às pendências emitidas em parecer anterior de projeto sob responsabilidade da profa. Dra. Lilliane Janete Grando com desenho

Observacional e com a seguinte descrição: "Analítico, utilizando métodos mistos, com ensaio clínico prospectivo e estudo retrospectivo de perfil epidemiológico. O projeto será realizado na instituição proponente no estado de Santa Catarina, e a finalidade da pesquisa é alcançar resultados para serem aplicados em relação às condutas com pacientes com osteorradionecrose, além disso, produzir ciência de alto impacto e promover interação entre academia e sociedade." O estudo "projeto possui vertentes retrospectiva e prospectiva. Farão parte da amostra da vertente retrospectiva pacientes submetidos à Radioterapia de cabeça e pescoço atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar (NOH)/HU/UFSC entre 2010 e 2022. Serão coletados dados referentes aos pacientes, ao câncer tratado, aos tipos de tratamento antineoplásico,

à radioterapia e às medicações utilizadas. Dos pacientes com sequela do tipo ORN também serão coletados dados sobre o envolvimento ósseo através de: aspectos clínicos, análise dos exames de imagem, laudos histopatológicos, além de fotografias do acervo do NOH/HU/UFSC de forma complementar. A vertente prospectiva terá coleta de amostra, por conveniência, com pacientes que preencherem requisitos dos critérios de inclusão e que iniciarem o tratamento no NOH/HU/UFSC.

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: 4.451.520

Farão parte desta vertente pacientes já submetidos à Radioterapia de cabeça e pescoço e que serão atendidos no NOH/HU/UFSC até o período máximo de dezembro de 2022, sendo a amostra dividida em 3 grupos: (a) Grupo Irrradiado: com amostras ósseas extraídas de 20 pacientes já submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço como tratamento oncológico; (b) Grupo com Osteorradionecrose (ORN): com amostras ósseas extraídas de 20 pacientes já submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço como tratamento oncológico, que apresentam ORN como sequela do tratamento; (c) Grupo Saudável: com amostras ósseas de 20 pacientes que nunca foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. As coletas serão realizadas no momento das extrações dentárias e/ou cirurgias previamente indicadas. Hipótese: A hipótese a ser testada neste trabalho é a de que o "osso irradiado sofre importantes modificações na sua arquitetura quando comparado ao osso não irradiado, favorecendo a instalação da Osteorradionecrose (ORN)". Critério de

Inclusão: Pacientes previamente diagnosticados com câncer, primário ou metastático, localizado na região de cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, esôfago e/ou laringe, que tenham realizado tratamento radioterápico, associado ou não a tratamento cirúrgico e/ou quimioterapia. Serão incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, capazes, que assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Estes pacientes terão indicação de procedimento cirúrgico em cavidade oral envolvendo manipulação óssea, incluindo: exodontias e/ou curetagem para tratamento da ORN, como parte do tratamento odontológico proposto pela equipe do NOH/HU/UFSC. Critério de Exclusão: Pacientes menores de 18 anos de ambos os sexos, pacientes em uso de medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, incluindo bisfosfonatos e Denosumab, aqueles em uso prolongado (mais de 3 meses) de corticosteroides ou aqueles que não concordarem em participar do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar parâmetros de qualidade óssea na maxila e mandíbula de pacientes submetidos à radioterapia atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar/HU/UFSC (NOH/HU/UFSC).

Objetivo Secundário:

- Avaliar a microarquitetura dos ossos da maxila e mandíbula submetidos à radioterapia e de regiões de ORN; - Avaliar a presença e a extensão dos microdanos presentes no osso irradiado, comparando ao osso não irradiado e osso de regiões de ORN; - Avaliar o conteúdo mineral do osso irradiado, comparando ao do osso não irradiado e ao do osso com ORN; - Comparar os resultados das análises do conteúdo mineral do osso irradiado, comparando ao do osso não

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor 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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.451.520

irradiado e ao do osso com ORN, correlacionando com os aspectos clínicos e dados biodemográficos;- Avaliar o perfil clínico do paciente submetido à radioterapia de cabeça e pescoço atendido no NOH/HU/UFSC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Apesar de existir o risco de haver quebra de sigilo quanto às suas informações prestadas, evitaremos ao máximo que isso aconteça, com a utilização de códigos de identificação para cada participante, ao invés de utilizar dados pessoais como seu nome ou outras informações.

Desconfortos referentes à cirurgia odontológica indicada poderão ocorrer, dentre eles presença de alteração da cor da região operada (hematoma), dor, infecção ou inchaço (edema), o que é esperado pelo tipo de procedimento cirúrgico pelo qual você irá ser submetido. A remoção das amostras ósseas não aumenta ou potencializa esse desconforto. A sua participação na pesquisa não muda a sua proposta de tratamento.

Benefícios:

A participação na pesquisa não reverterá em benefícios diretos ao participante. Porém, sabendo que a ORN é a seqüela mais grave e debilitante da Radioterapia de Cabeça e Pescoço, quanto mais entendermos a fisiopatologia e as alterações ósseas presentes na doença, mais poderemos estabelecer estratégias para minimizar os danos celulares e, por consequência, beneficiar outros pacientes, num futuro próximo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a área do conhecimento ao qual está vinculada. Pesquisa relacionada a Tese de doutorado de Bianca Carla Bianco sob orientação da profa. Liliane Janete Grandó, co-orientação do prof. Gustavo Davi Rabelo e com a participação dos profes.: Profa. Dra. Aira Maria Bonfim Santos - Departamento de Morfologia - CCB - UFSC Professor Dr. Celso Peres Fernandes - Departamento de Engenharia Mecânica - CTC - UFSC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide item "conclusões ou pendências e Lista de inadequações."

Recomendações:

não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusão: Aprovado.

Os pesquisadores enviaram carta resposta informando as alterações e ajustes nos documentos:

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.451.520

1. Documento Folha de Rosto - assinado pela Coordenação do Programa de Pós-graduação ao qual está vinculado.
2. Documento TCLE - realizado os ajustes no conteúdo adequando-o à Resolução 466/2012. Incluído TCLE para acesso aos prontuários na dimensão retrospectiva.
3. Documento Formulário de Informações Básicas na Plataforma Brasil - feito a inserção dos pesquisadores mencionados no projeto original.
4. A carta resposta informa que os dados junto aos participantes ainda não foram coletados, bem como as explicitações sobre o desenvolvimento da pesquisa na dimensão retrospectiva e os procedimentos para coleta de dados junto a este grupo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1613820.pdf	18/11/2020 14:16:21		Aceito
Outros	Liliane_Janete_Grando_Carta_resposta_ao_CEPSH.docx	18/11/2020 14:15:06	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
Folha de Rosto	Liliane_Janete_Grando_Folha_de_rosto.pdf	18/11/2020 11:49:53	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Liliane_Janete_Grando_Projeto_detalhado.docx	17/11/2020 13:23:04	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Liliane_Janete_Grando_Grupo_Saudavel.pdf	16/11/2020 12:53:05	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Liliane_Janete_Grando_TCLE_Grupo_Irradiado.pdf	16/11/2020 12:52:56	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Liliane_Janete_Grando_TCLE_Grupo_ORN.pdf	16/11/2020 12:52:38	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Liliane_Janete_Grando_TCLE_Vertente_Retrospectiva.pdf	16/11/2020 12:52:21	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
Declaração de Instituição e	Declaracao_de_Ciencia_da_Instituicao.pdf	10/09/2020 20:32:07	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.451.520

Infraestrutura	Declaracao_de_Ciencia_da_Instituicao.p df	10/09/2020 20:32:07	BIANCA CARLA BIANCO	Aceito
----------------	--	------------------------	------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 09 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

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