

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

Barbara Rech de Castro

MORFOLOGIA DOS CANAIS ÓSSEOS CORTICAIS DA MANDÍBULA HUMANA
IRRADIADA: SEMELHANÇAS DE ALTERAÇÕES COM ACHADOS EM ESTUDOS
EXPERIMENTAIS

Florianópolis

2022

Barbara Rech de Castro

MORFOLOGIA DOS CANAIS ÓSSEOS CORTICAIS DA MANDÍBULA HUMANA
IRRADIADA: SEMELHANÇAS DE ALTERAÇÕES COM ACHADOS EM ESTUDOS
EXPERIMENTAIS

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação
em Odontologia do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal de Santa
Catarina como requisito para a obtenção do
título de Cirurgiã Dentista

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Davi Rabelo

Florianópolis

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

Castro, Barbara Rech de
Morfologia dos canais ósseos corticais da mandíbula humana irradiada: semelhanças de alterações com achados em estudos experimentais / Barbara Rech de Castro ; orientador, Gustavo Davi Rabelo, 2022.
33 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Osso Cortical. 3. Remodelação Óssea. 4. Sistema de Havers. 5. Radiação Ionizante. I. Rabelo, Gustavo Davi. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Odontologia. III. Título.

Barbara Rech de Castro

MORFOLOGIA DOS CANAIS ÓSSEOS CORTICAIS DA MANDÍBULA HUMANA
IRRADIADA: SEMELHANÇAS DE ALTERAÇÕES COM ACHADOS EM ESTUDOS
EXPERIMENTAIS

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de
Cirurgiã Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso Odontologia

Florianópolis, 01 de julho de 2022

Prof^a. Dr^a Gláucia Santos Zimmermann
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gustavo Davi Rabelo
Orientador
UFSC

Prof^a. Dr^a Liliane Janete Grandó
Avaliadora
UFSC

Bianca Carla Bianco
Avaliadora
UFSC

Dedico este trabalho aos meus pais Raul e Carmen, por todo apoio e esforço que fizeram para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Raul e Carmen por todo amor e carinho em minha criação, por serem meus maiores exemplos de determinação e esforço, obrigada por viverem os meus sonhos e por me motivarem a buscar meus objetivos com sabedoria e honestidade. Serei eternamente grata por estarem ao meu lado em todos os ciclos da minha vida. Dedico a vocês todas as conquistas de minha vida.

Aos meus irmãos Camilla e Gabriel, meus parceiros e melhores amigos, vocês me inspiram e me ensinam todos os dias e poder dividir a vida com vocês é um privilégio.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Davi Rabelo, pela oportunidade em vivenciar a Universidade na sua integralidade em ensino, pesquisa e extensão. Agradeço por todos os ensinamentos e pela contribuição imensurável a minha formação, independente da área profissional a qual o futuro me conduzir, eu o faça com o mesmo brilho nos olhos com que você expressa pela ciência.

Ao meu amigo e parceiro de laboratório Matheus de Abreu, agradeço por todo o companheirismo que tivemos durante estes anos de pesquisa, as horas de laboratório tornaram-se mais leves e prazerosas com sua presença, foi engrandecedor aprender ao seu lado.

A minha dupla Kathleen Costa que esteve comigo desde a primeira clínica, evoluir ao seu lado tornou minha jornada ainda mais grandiosa, obrigada por crescer comigo e pela sintonia que construímos durante a graduação.

Agradeço aos amigos da vida e aos que fiz durante a graduação, partilhar essa etapa da minha vida com vocês tornou tudo mais divertido, com toda a certeza a presença de cada um tornou a minha jornada acadêmica ainda mais especial.

A Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade em mudar de vida através da educação pública, gratuita e de qualidade, com muito orgulho levarei o nome desta instituição para onde quer que eu vá.

A todos os professores de excelência da Odontologia UFSC, a qual tive a honra receber tantos ensinamentos, vocês são minhas maiores inspirações dentro da profissão.

À toda equipe do Hospital Infantil Joana de Gusmão, agradeço a oportunidade de estar ao lado, durante grande parte da minha graduação, de profissionais dos quais tanto admiro, obrigada por me permitirem aprender muito além da Odontologia.

Agradecimentos institucionais para a Universidade Federal de Juiz de Fora/MG e ao Hospital AC Camargo Cancer Center por fornecerem substrato para que essa pesquisa

pudesse ser realizada. Aos servidores da UFSC e pacientes que tanto contribuíram para a minha formação.

CASTRO, BR. MORFOLOGIA DOS CANAIS ÓSSEOS CORTICAIS DA MANDÍBULA HUMANA IRRADIADA: SEMELHANÇAS DE ALTERAÇÕES COM ACHADOS EM ESTUDOS EXPERIMENTAIS, 2022. Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar as características morfológicas dos canais ósseos do osso cortical da mandíbula humana irradiada e compará-los com canais do osso cortical de indivíduos não irradiados. Além disso, teve como objetivo identificar semelhanças dos achados deste estudo realizado no osso irradiado humano com os resultados de estudos experimentais anteriores em animais. Foram selecionados 10 pacientes submetidos a procedimento cirúrgico na mandíbula, destes 5 submetidos à radiação ionizante para tratamento do câncer (tratamento radioterápico com doses variando entre 66 e 70 Gy) e 5 indivíduos saudáveis. Os fragmentos ósseos foram coletados através do uso de trefina de Bordier, imediatamente após a coleta foram armazenados em álcool 70% até o processamento em laboratório. Os espécimes não sofreram processo de descalcificação para que a arquitetura tecidual fosse preservada. Em seguida, foram embebidos em resina de metil metacrilato para a obtenção dos blocos e posteriormente cortados em cortadeira de precisão. Para cada bloco, foram obtidas duas ou três fatias contendo aproximadamente cem micrômetros de espessura, em seguida foram coladas em lâminas de acrílico e polidas para posterior análise histomorfométrica. As lâminas foram analisadas por meio da microscopia de luz polarizada mensurando os seguintes parâmetros: área do canal (C.Ar, μm^2), desvio padrão da área do canal (C.Ar.SD, μm^2), perímetro (C.p, μm) e circularidade (C.c, #). O osso irradiado revelou ter canais maiores (mediana da área de 23,93 e perímetro de 18,57), comparado ao osso não irradiado (mediana da área de 12,14 e do perímetro de 12,86) (valores de p para área 0,0004 e perímetro 0,0001, teste de Mann-Whitney). Além disso, foi evidenciado que os canais irradiados são menos esféricos do que os canais no osso saudável (circularidade 0,86 vs 0,92, p <0,0001, teste de Mann-Whitney). Em conclusão, os canais irradiados do osso cortical revelaram-se maiores e menos arredondados em comparação com os canais do osso não irradiado. Analisando estudos experimentais anteriores, foram encontrados dados proporcionais sugerindo semelhanças com estudos em humanos e animais.

Palavras-chave: Osso Cortical; Remodelação Óssea; Sistema de Havers; Radiação Ionizante; Microscopia.

CASTRO, BR. Cortical bone channels morphology in the human irradiated mandible: alteration similarities with experimental studies, 2022. **Graduation thesis, Graduation in Dentistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, SC.**

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the cortical bone channel morphological characteristics in the human irradiated mandible and to compare it with cortical bone from non-irradiated individuals. In addition, the aim is to identify similarities in the human irradiated bone with the results from previous experimental studies in animals. Ten patients submitted to a surgical procedure in the mandible were selected, being 5 submitted to ionizing radiation for cancer treatment (dose varying from 66 to 70 Gy), and 5 healthy individuals. Bone fragments were removed from the patients using a trephine drill and then followed for embedding in Methyl methacrylate for histomorphometric analysis. Polarized light microscopy was performed to analyze the following parameters: channel area (C.Ar, μm^2), channel area standard deviation (C.Ar.SD, μm^2), perimeter (C.p, μm), and circularity (C.c, #). Irradiated bone was revealed to have bigger channels (median area 23.93 and perimeter 18.57), compared to the non-irradiated bone (median area 12.14 and perimeter 12.86) (p values for area 0.0004 and perimeter 0.0001, Mann-Whitney test). Also, irradiated channels were less spherical than the channels in the healthy bone (circularity 0.86 vs 0.92, p <0.0001, Mann-Whitney test). In conclusion, irradiated channels from cortical bone were revealed to be bigger, and with less roundness compared to non-irradiated bone. Analyzing previous experimental studies, proportional data were found suggesting similarities with human and animal studies.

Keywords: Cortical Bone; Bone Remodeling; Haversian System; Radiation, Ionizing; Microscopy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------|---|
| C.Ar | Channel Area/ Área do canal |
| C.Ar.SD | Channel Area Standard Deviation/ Desvio Padrão da Área do Canal |
| C.p | Channel perimeter/ Perímetro do Canal |
| C.c | Channel circularity/ Circularidade do canal |
| p | Significance/significância |
| vs | versus |
| Gy | Gray |
| μm | Micrômetro |
| μm^2 | Micrômetro quadrado |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|---|-----------------|
| < | Menor |
| # | índice |
| % | Por cento |
| ~ | Aproximadamente |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 | Objetivo Geral | 15 |
| 2.2 | Objetivos Específicos | 15 |
| 3 | ARTIGO | 16 |
| 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 25 |
| 5 | REFERÊNCIAS..... | 26 |
| | ANEXO A – Ata da defesa. | 28 |
| | ANEXO B - Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa. | 29 |

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia é utilizada no tratamento de grande parte dos pacientes acometidos por neoplasias malignas, podendo ser empregada de forma isolada ou, mais comumente, em combinação com cirurgia e/ou quimioterapia, apresentando como principal objetivo a redução da massa tumoral e eliminação de células neoplásicas (ALLEN *et al.*, 2017). Para além dos efeitos antitumorais, a radioterapia aplicada, mesmo que em doses fracionadas é capaz de causar efeitos adversos e irreversíveis aos tecidos sadios que circundam o alvo da radiação. (JENSEN *et al.*, 2019; PACHECO, HARLAN, 2013). Dentre os tecidos adjacentes que são influenciados pelos efeitos da radiação ionizante um dos principais é o tecido ósseo. O comprometimento gerado pela radiação ionizante é dose-dependente e os impactos ao tecido ósseo podem ocasionalmente ocorrer a longo prazo (ROCHA *et al.*, 2017).

Ao atingir o tecido ósseo, a radiação ionizante é capaz de provocar alterações em seu volume, sua composição e na sua estrutura, principalmente em relação à microarquitetura. Além de danificar os componentes orgânicos e minerais da matriz, efeitos iniciais e tardios acabam também por desencadear mudanças estruturais importantes. Os efeitos biológicos da radiação no osso geram constrição dos vasos sanguíneos, indução da osteoclastogênese, apoptose dos osteoblastos e osteócitos dependendo da dose, enfim, eventos que podem levar a alterações com consequente redução da densidade óssea, levando a alterações biomecânicas. Sobre a microarquitetura, com foco no osso cortical que é o principal protagonista da resistência óssea, sabe-se que qualquer mudança estrutural nas porções corticais estaria diretamente ligada à alteração da morfologia e as propriedades internas do osso (ZEBAZE & SEEMAN, 2015; SOARES *et al.*, 2020). A grave desorganização dos Sistemas Haversianos, considerados os elementos principais do osso cortical, gerada pela radiação, favorece a redução na capacidade de remodelação e reparo (KIYOHARA *et al.*, 2003).

Estudos prévios desenvolvidos pela equipe condutora deste trabalho, com vasta experiência em pesquisas em animais como coelhos e ratos, tiveram o objetivo de avaliar os efeitos da radiação ionizante na estrutura e no processo de reparação óssea, e revelam haver alterações na morfologia estrutural incluindo modificações de tamanho, forma e proporção dos canais e dos Ósteons do osso cortical, sendo estes achados encontrados em modelos experimentais, sugerindo processo de remodelação óssea desordenada pós radiação, indicando resposta óssea complexa e em diferentes estágios, que ao fim, leva a alterações

microarquiteturais importantes (RABELO *et al.*, 2010; LIMIRIO *et al.* 2019; BORGES *et al.* 2021).

A radioterapia mostra-se como uma importante aliado na adjuvância no tratamento do câncer, com influência direta na redução na taxa de mortalidade de pacientes oncológicos. Entretanto, os efeitos adversos relacionados a essa terapia já são bem esclarecidos. No tecido ósseo a diminuição da qualidade e densidade sabiamente causam fragilidade e maior suscetibilidade a fraturas a longo prazo (BAKAR *et al.*, 2022). Dentre os efeitos colaterais, um dos mais importantes seria a instalação de uma osteorradioneecrose, caracterizada como uma exposição óssea em meio bucal que não cicatriza por um período de pelo menos 3 meses, que pode atingir maxila e/ou mandíbula, necessitando de um tratamento multimodal e representando um desafio para os cirurgiões dentistas (RIBEIRO *et al.* 2017).

Desta forma, justifica-se avaliar de forma comparativa as alterações microarquiteturais no osso cortical irradiado, para que se possa entender melhor o padrão de desorganização dos canais principais dos Ósteons.

A coleta dos fragmentos ósseos de pacientes pode ser realizada durante um procedimento cirúrgico previamente indicado, e a partir disto obter amostras para análise. A coleta é possível com a utilização da Trefina de Bordier, e logo após, os fragmentos são armazenados em álcool 70% até a realização da etapa laboratorial. Em seguida, os espécimes são incluídos em resina metil metacrilato para a obtenção de blocos e posteriormente cortados em cortadeira de precisão. Para cada bloco, geralmente são obtidas duas ou três fatias contendo aproximadamente cem micrômetros de espessura, que em seguida são aderidas em lâminas de acrílico e polidas para posterior análise histomorfométrica, que pode incluir diversas metodologias como análise por fluorescência, luz polarizada, etc (FRANCISQUINI, CALDAS e RABELO, 2020).

Ainda, como existem inúmeros estudos que lançam mão de abordagens experimentais em animais, seria de grande valia entender se esses achados acompanham o que se vê nos estudos em humanos, para que as situações de equivalência biológica sejam mais uma vez testadas e trazer mais credibilidade aos achados experimentais e o que eles representam.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características morfológicas dos canais ósseos da porção cortical da mandíbula humana irradiada e comparar com canais do osso cortical de indivíduos não irradiados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a morfologia dos canais de Havers do osso submetido ou não à radiação ionizante, por meio da análise histomorfométrica.
- Identificar semelhanças nos achados dos estudos experimentais com este estudo realizado em osso irradiado humano.

3 ARTIGO

Artigo será submetido para publicação no *Journal Of Oral Biology and Craniofacial Research*

Title: Cortical bone channels morphology in the human irradiated mandible: alteration similarities with experimental studies

Barbara Rech de Castro ¹

Matheus de Abreu ¹

Bianca Carla Bianco ¹

Liliane Janete Grando ^{2,4}

Priscila Barbosa Ferreira Soares ³

Gustavo Davi Rabelo ^{1,2}

¹ Department of Dentistry, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

² Hospital Dentistry Service, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Florianópolis, Brazil.

³ School of Dentistry, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

⁴ Department of Pathology, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

Corresponding author:

Prof. Gustavo Davi Rabelo

Departamento de Odontologia – Universidade Federal de Santa Catarina. Rua Delfino Conti, 1240 - Bairro Trindade – Florianópolis – SC. CEP: 88040-900.

E-mail: gustavo.rabelo@ufsc.br. Phone/Fax: +55 48 3721-9520.

Abstract

The aim of the study was to assess the cortical bone channel morphological characteristics in the human irradiated mandible and to compare it with cortical bone from non-irradiated individuals. In addition, the aim is to identify similarities in the human irradiated bone with the results from previous experimental studies in animals. Ten patients submitted to a surgical procedure in the mandible were selected, being 5 submitted to ionizing radiation for cancer treatment (dose variation from 66 to 70 Gy), and 5 healthy individuals. The bone fragments removed from these patients were embedded in Methyl methacrylate and processed for histomorphometric analysis. Polarized light microscopy was performed to analyze the following parameters: channel area (C.Ar, μm^2), channel area standard deviation (C.Ar.SD, μm^2), perimeter (C.p, μm), and circularity (C.c, #). Irradiated bone was revealed to have bigger channels (median area 23.93 and perimeter 18.57), compared to the non-irradiated bone (median area 12.14 and perimeter 12.86) (p values for area 0.0004 and perimeter 0.0001, Mann-Whitney test). Also, irradiated channels are less spherical than channels in the healthy bone (circularity 0.86 vs 0.92, $p < 0.0001$, Mann-Whitney test). In conclusion, irradiated channels from cortical bone were revealed to be bigger, and with less roundness compared to non-irradiated bone. Analyzing previous experimental studies, proportional data were found suggesting similarities with human and animal studies.

Keywords: Cortical Bone; Bone Remodeling; Haversian System; Radiation, Ionizing; Microscopy.

Introduction

Ionizing radiation used to treat head and neck cancer can cause bone alterations such as composition variations and microarchitecture changes. In addition, it is also known that radiation promotes damage to the organic and mineral components of the matrix (1). Radiation-induced decreased bone quality and density occasionally leads to long-term bone fragility and fracture (2,3).

The effects of radiotherapy on bone are well known, mostly because of the huge number of studies in animal models. The research team which develops this project has an important experience in previous animal studies in rabbits and rats that aimed to evaluate the effects of ionizing radiation on bone structure and repair. Cortical bone channels and osteons revealed alterations on their morphology, including their size, shape and proportion modifications (4–6).

Although the experimental models are helpful to assess bone alterations, the question is whether it exists similarities on the results of animal studies with the findings in the human irradiated bone. In this way, the study aimed to analyze the cortical bone channels morphology in the mandible of patients submitted to ionizing radiation for the treatment of head and neck cancer, and to compare with the cortical channels of non-irradiated bone from healthy individuals. In addition, to perform a proportional comparative analysis between these findings with the changes observed in the experimental studies.

Methods

Patients

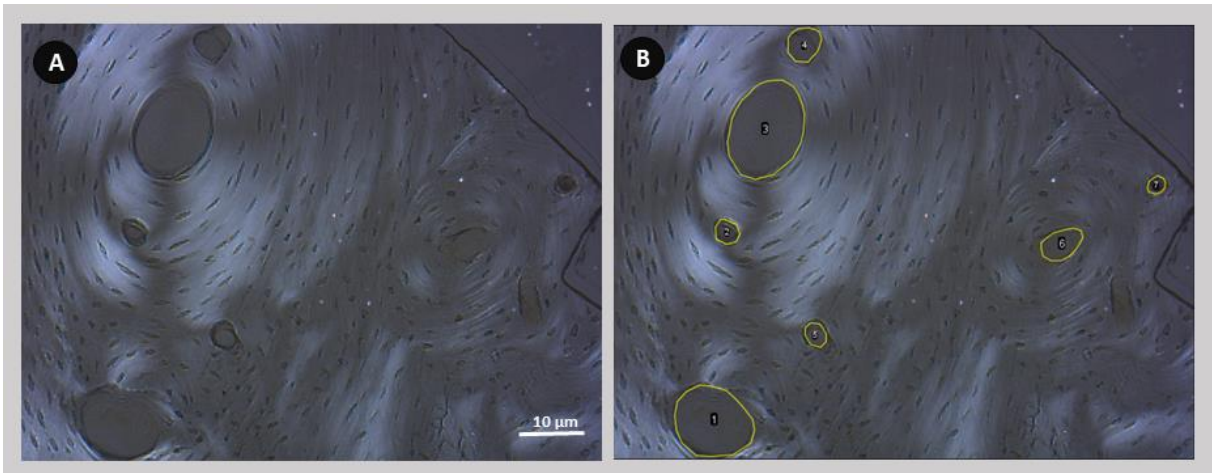
This prospective study included 10 patients submitted to surgical procedures in the oral cavity including tooth extraction, alveolar repair, debridement or treatment for benign or malignant lesions. Five of them had a history of exposure to ionizing radiation for cancer treatment (test group) and the other were 5 healthy individuals (control group). During the surgical procedure, a bone biopsy was performed using a Bordier trephine to collect a bone fragment under continuous irrigation. In the test group, patients followed for tooth extraction and/or osteotomy in the mandible were included, once they had a previous history of radiotherapy for

a previous cancer on the head and neck region. The radiation varied from 66 to 70 Gy. Control group was composed of patients who followed for a tooth extraction of a mandible impacted third molar and had a bone biopsy removed by trephine from the retromolar region before the assess to the teeth. Written informed consent was obtained from all participants for the current study. The study was approved by the two institutional research ethics committee (CAAE 85565618.3.0000.5147 and 28234620.0.0000.0121). The research was carried out with a convenience sample selection. Patients with a previous history of a known disease affecting bone metabolism (e.g., previous use of bisphosphonates or monoclonal antibodies such as Denosumabe; or long-term treatment with glucocorticoids – more than 3 months) were not included in the study.

Bone channels analysis

The bone biopsies were fixed in 70% alcohol and embedded in Methyl methacrylate. Two to 3 sections (~100 μm) were obtained per biopsy and followed for polarized light microscopy analysis. Before channels identification, a qualitative analysis on osteonal characteristics was performed. In polarization, the evidence of the concentric lamellae was the major criteria for osteon identification (Figure 1). Then, for each osteon, the Havers Channel was identified. Also, secondary channels were also considered if they were in a transverse cut. Every cortical bone channel within the image was analyzed by the following parameters: channel area (C.Ar, μm^2), channel area standard-deviation (C.Ar.SD, μm^2), perimeter (C.p, μm) and circularity (C.c, #). A circularity value of 1.0 indicates a perfect circle.

Figure 1: Histological images from polarized light microscopy. A) Concentric lamellae orientation on an Osteon with a central Havers Channel on the left upper side of the image. Another Osteon can also be observed on the right. A few secondary channels were also evidenced. B) Delimitation of the areas of interest: all channels were manually delimited and labelled (in yellow, with a total of 7 channels within the image).



Statistical analysis

Results were expressed as median (25th percentile; 75th percentile). Results were considered significant when $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using GraphPad Prism 9 (San Diego, CA, USA). Data distribution was assessed by Shapiro-Wilky normality test. Differences were assessed using the Mann-Whitney test.

Results

A qualitative analysis revealed the presence of a mature lamellar cortical bone for all samples analyzed in both groups. Through the histological analysis in polarization, it was possible to observe a significant difference in the channels area and perimeter, revealing bigger channels in the irradiated group (Table 1). The area standard-deviation was not different between irradiated and non-irradiated, revealing similarities in the range of channel sizes in the images (Table 1). The roundness of the channels evaluated by circularity revealed that non-irradiated channels are more round compared to cortical bone channels exposed to ionizing radiation (Table 1).

Discussion

Our data revealed that irradiated Havers Channels of the human mandible are different compared to the non-irradiated bone, revealing bigger channels represented by higher mean values of area and perimeter. Higher values for the area are related to more space inside a shape and the perimeter is defined as the distance around the outside of a shape. Circularity

revealed that non-irradiated channels are rounder and more spherical than the irradiated channels.

Several studies related to the effects of ionizing irradiation on the bone structure and compositions are found in the scientific literature. Our research team has more than 12 years of experience with experimental models tested in rodents about the effects of radiation on the bone microarchitecture and repair. Our previous report showed significant results in decreasing bone strength and stiffness, related not only for the bone matrix amount, but also to the cellular component, collagen organization, mineral density, and other bone properties (2,4–10).

Regarding the cortical bone channels morphology, alterations on area and perimeter of the channels after exposure to ionizing irradiation was revealed in a rabbit model, after a single dose of 15 Gy (4). Similarities in the proportion of the irradiated versus non-irradiated were found in both this study in animals and our results in the human mandible. In both studies irradiated channels revealed to be bigger than the non-irradiated bone. This previous study in rabbits revealed a 1.72 proportion for the area calculation and 1.10 for the perimeter, and our results in the human mandible revealed a 1.97 area and 1.44 for the perimeter.

Concerning the channels morphology analyzed by its shape descriptors, the circularity revealed that irradiated channels are less round than the non-irradiated channels. The study of Borges et. al. (2021) (6) did not evaluate only the channels but the osteons as well, in different times after the radiation exposure, using a rabbit model. The results revealed canals ranging from higher to smaller diameters. As the effects of radiation were dose-time-dependent, the channels area and perimeter were different from the control group in the first periods analyzed, revealing to be smaller than the non-irradiated. However, in the period of 21 days, the absence of significant differences revealed that the bone remodeling probably takes place, and the channels tend to return to their normal size. In a parallel analysis of these findings with our results, it is clear that the rapid turnover in rodents enable to identify differences between the channels after irradiation, and the human situation found in our study with bigger channels in irradiated bone was similar with the results of the study, however without significance in the reported previous study.

Limirio et al. (2019) (5) evaluated the effects of ionizing radiation on rat bone 30 and 60 days after irradiation (a single dose of 30 Gy) and showed lower bone matrix values for the control group and more homogeneous bone channel distribution in the cortex. These data

were in agreement with our results in the human bone tissue, which revealed bigger channels after irradiation, meaning less bone matrix.

The limitations of our study were mostly related to the reduced number of samples. However, it can be justified because of the difficulty to assess bone samples in these individuals, once a bone biopsy procedure is usually not recommended because of the risk of the development of deleterious conditions, such as osteoradionecrosis. All the bone samples used in our study were collected during a surgical procedure evolving osteotomy, just indicated because was as part of a major surgical treatment approach, such as an exodontia of a non-restorable tooth or one diagnosed with severe periodontal disease, or even removal of a bone spicule.

In conclusion, irradiated channels in the human mandible cortical bone were bigger and less round compared to non-irradiated bone. Analyzing previous experimental studies, proportional data were found concerning the bone channel network suggesting similarities in human and animal studies.

Tables

Table 1 – Comparison of the cortical bone channels morphology between irradiated and non-irradiated bone.

| Cortical bone channels morphology | Irradiated | Non-irradiated | p |
|--|----------------------|-----------------------|----------|
| C.Ar (μm^2) | 23.93 (13.19; 62.15) | 12.14 (8.23; 20.87) | 0.0004 |
| C.Ar.SD (μm^2) | 12052 (6175; 26993) | 7653 (3736; 11713) | 0.14 |
| C.p (μm) | 18.57 (13.83; 31.20) | 12.86 (10.53; 17.09) | 0.0001 |
| C.c (#) | 0.86 (0.80; 0.91) | 0.92 (0.89; 0.94) | <0.0001 |

Median (25% Percentile; 75% Percentile). Mann-Whitney (significance $p < 0.05$).

References

1. Kiyohara S, Sakurai T, Kashima I. Early detection of radiation-induced structural changes in rat trabecular bone. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2003 Jan;32(1):30–8.
2. Soares PBF, Soares CJ, Limirio PHJO, Lara VC, Moura CCG, Zanetta-Barbosa D. Biomechanical and morphological changes produced by ionizing radiation on bone tissue surrounding dental implant. *J Appl Oral Sci.* 2020;28:e20200191.
3. Limirio PHJO, Soares PBF, Emi ETP, Lopes CDCA, Rocha FS, Batista JD, et al. Ionizing radiation and bone quality: Time-dependent effects. *Radiat Oncol.* 2019.
4. Rabelo GD, Beletti ME, Dechichi P. Histological analysis of the alterations on cortical bone channels network after radiotherapy: A rabbit study. *Microsc Res Tech.* 2010;73(11).
5. Limirio PHJO, Soares PBF, Emi ETP, Lopes C de CA, Rocha FS, Batista JD, et al. Ionizing radiation and bone quality: time-dependent effects. *Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2019 Dec 3];14(1):15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30670063>
6. Borges JS, Rabelo GD, Irie MS, Paz JLC, Spin-Neto R, Soares PBF. Cortical Bone Modifications after Radiotherapy: Cortex Porosity and Osteonal Changes Evaluated Over Time. *Braz Dent J.* 2021 Jan-Feb;32(1):9-15.
7. Ocaña RP, Rabelo GD, Sassi LM, Rodrigues VP, Alves FA. Implant osseointegration in irradiated bone: An experimental study. *J Periodontal Res.* 2016;
8. Barbosa P, Soares F, Soares CJ, Henrique P, Oliveira J, Naiara R, et al. Effect of ionizing radiation after-therapy interval on bone: histomorphometric and biomechanical characteristics. 2018.
9. Rocha FS, Limirio PHJO, Zanetta-Barbosa D, Batista JD, Dechichi P. The effects of ionizing radiation on the growth plate in rat tibiae. *Microsc Res Tech* [Internet]. 2016;79(12):1147–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.22769>
10. Soares PBF, Nunes SA, Franco SD, Pires RR, Zanetta-Barbosa D, Soares CJ. Measurement of elastic modulus and vickers hardness of surround bone implant using Dynamic Microindentation-parameters definition. *Braz Dent J.* 2014;25(5):385–90.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio de análise histomorfométrica, foi possível observar valores maiores da área e perímetro dos Canais Harvesianos do osso irradiado, comparados aos do osso não irradiado. Ainda, após exposição a radiação ionizante, notou-se que os canais estavam menos arredondados, com maior variação morfológica, sugerindo processo de remodelação óssea desordenada. Frente a estes achados, conclui-se que a radiação altera a microarquitetura cortical mandibular.

Em relação à análise acerca das similaridades dos achados em estudos experimentais em animais e este estudo conduzido em amostras humanas, foi possível identificar certa similaridade na proporcionalidade nos valores obtidos em relação as mudanças arquiteturais destes canais ósseos, o que demonstra grande relevância aos achados em estudos anteriores nos modelos animais empregados com diversas finalidades, por exemplo, identificação de fatores relacionados a etiologia da osteorradionecrose, a instalação de implantes em osso irradiado, entre outros.

Por fim, sugere-se que estas alterações microestruturais dos canais podem ser um reflexo das mudanças vasculares iniciais já relatadas na literatura, como o principal dano inicial que acomete as estruturas vasculares. Também, com maior diâmetro e tamanho, pode-se sugerir que essa porosidade aumentada com certeza influenciaria os diversos processos ligados à biomecânica, remodelação e reparo ósseo.

5 REFERÊNCIAS

1. Allen C, Her S, Jaffray DA. Radiotherapy for Cancer: Present and Future. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2022 Jun 26];109:1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189183/>
2. Bakar AAA, Mohamad NS, Mahmud MH, Rashmizal H, Razak A, et al. Review Article Systemic Review on Multilevel Analysis of Radiation Effects on Bone Microarchitecture. *Biomed Res Int*. 2022.
3. Barbosa P, Soares F, Soares CJ, Henrique P, Oliveira J, Naiara R, et al. Effect of ionizing radiation after-therapy interval on bone: histomorphometric and biomechanical characteristics. 2018.
4. Francisquini IA, Caldas RA, Rabelo GD. Bone microdamage evaluation a supplementary tool to provide three-dimensional visualization. *Clin Lab Res Den*. 1-7, 2020.
5. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Jun 26];2019(53). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425600/>
6. Borges JS, Rabelo GD, Irie MS, Paz JLC, Spin-Neto R, Soares PBF. Cortical Bone Modifications after Radiotherapy: Cortex Porosity and Osteonal Changes Evaluated Over Time. *Braz Dent J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Aug 12];32(1):9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914008/>
7. Kiyohara S, Sakurai T, Kashima I. Early detection of radiation-induced structural changes in rat trabecular bone. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2003 Jan;32(1):30–8.
8. Limirio PHJO, Soares PBF, Emi ETP, Lopes C de CA, Rocha FS, Batista JD, et al. Ionizing radiation and bone quality: time-dependent effects. *Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2019 Dec 3];14(1):15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30670063>
9. Limirio PHJO, Soares PBF, Emi ETP, Lopes CDCA, Rocha FS, Batista JD, et al. Ionizing radiation and bone quality: Time-dependent effects. *Radiat Oncol*. 2019.
10. Ocaña RP, Rabelo GD, Sassi LM, Rodrigues VP, Alves FA. Implant osseointegration in irradiated bone: An experimental study. *J Periodontal Res*. 2016.
11. Pacheco R, Stock H. Effects of radiation on bone. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Jun 26];11(4):299–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24057133/>

12. Rabelo GD, Beletti ME, Dechichi P. Histological analysis of the alterations on cortical bone channels network after radiotherapy: A rabbit study. *Microsc Res Tech*. 2010;73(11). Pg inicial e final
13. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jun 26];84(1):102–8.
14. Rocha FS, Limirio PHJO, Zanetta-Barbosa D, Batista JD, Dechichi P. The effects of ionizing radiation on the growth plate in rat tibiae. *Microsc Res Tech* [Internet]. 2016;79(12):1147–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.22769>
15. Soares PBF, Nunes SA, Franco SD, Pires RR, Zanetta-Barbosa D, Soares CJ. Measurement of elastic modulus and vickers hardness of surround bone implant using Dynamic Microindentation-parameters definition. *Braz Dent J*. 2014;25(5):385–90.
16. Soares PBF, Soares CJ, Limirio PHJO, Lara VC, Moura CCG, Zanetta-Barbosa D. Biomechanical and morphological changes produced by ionizing radiation on bone tissue surrounding dental implant. *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20200191.
17. Zebaze R, Seeman E. Cortical Bone: A Challenging Geography. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2015;30(1):24–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.2419>.

ANEXO A – ATA DA DEFESA



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 1º dia do mês de julho de 2022, às 16:00 horas, em sessão pública através da plataforma Conferência WEB RNP, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Dr. Gustavo Davi Rabelo e pelos examinadores:

- 1 – Profa. Dra. Liliane Janete Grandó,
- 2 – Bianca Carla Bianco,

A aluna Barbara Rech de Castro apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: MORFOLOGIA DOS CANAIS ÓSSEOS CORTICAIS DA MANDÍBULA HUMANA IRRADIADA: SEMELHANÇAS DE ALTERAÇÕES COM ACHADOS EM ESTUDOS EXPERIMENTAIS 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 pela aluna.



Documento assinado digitalmente
GUSTAVO DAVI RABELO
Data: 01/07/2022 17:16:35-0300
CPF: 064.748.796-96
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente
Bianca Carla Bianco
Data: 01/07/2022 17:55:04-0300
CPF: 056.122.239-86
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 1



Documento assinado digitalmente
Liliane Janete Grandó
Data: 01/07/2022 17:57:47-0300
CPF: 739.077.079-15
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 2



Documento assinado digitalmente
Barbara Rech de Castro
Data: 05/07/2022 19:49:06-0300
CPF: 108.408.709-06
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Processamento de imagens na avaliação de lesões ósseas orais

Pesquisador: Gustavo Davi Rabelo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28234620.0.0000.0121

Instituição Proponente: Departamento de Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.063.334

Apresentação do Projeto:

Projeto de Gustavo Davi Rabelo, do Departamento de Odontologia, com participação de Liliane Janete Grando, Elena Riet Correa Rivero, Aira Maria Bonfim Santos, Ricardo Armini Caldas e Bárbara Rech de Castro (esta última aluna de Iniciação Científica PIBIC).

No projeto detalhado, constam ainda como colaboradores Björn Busse e Katharina Jähn (Department of Osteology and Biomechanics - University Medical Center Hamburg – Eppendorf, Alemanha). Ao pesquisador responsável foi recomendado incluir os colaboradores na equipes de pesquisa, e justificou a não-inclusão nos seguintes termos: "Optou-se por manter os pesquisadores internacionais apenas como colaboradores, e não como parte integrante da equipe de pesquisa. Os dois pesquisadores apenas supervisionarão e auxiliarão no uso do equipamento de microtomografia, sem acesso às amostras e sem designação para realização de nenhum procedimento por parte deles. Ainda, seguindo as definições da Resolução 466/12 no item II.15, que designa como "pesquisador" o membro da equipe de pesquisa, corresponsável pela integridade e bem-estar dos participantes da pesquisa, optou-se por deixar o registro apenas como colaborador no projeto detalhado, pois não haverá interação com participantes da pesquisa no exterior."

Os pesquisadores esclarecem se tratar de um macroprojeto (projeto-chapéu), que consta de duas

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: 4.063.334

vertentes: (1) Prospectiva: pacientes portadores de lesões orais com envolvimento ósseo e se encaixarem nos critérios de inclusão e exclusão. Procedimentos a que serão submetidos: coleta de amostras ósseas, que serão submetidas a processos de imagem seguindo metodologias específicas para análise óssea e clínica, seguido pela avaliação de cada uma destas imagens por métodos distintos. Está prevista a assinatura em TCLE para os pacientes dessa vertente.

(2) Retrospectiva: amostras serão obtidas do Biobanco do Laboratório de Patologia Bucal da UFSC (LPB/UFSC), incluindo lesões que possuem tecido ósseo em sua composição, sendo a partir daí, realizadas metodologias de análise óssea, obtendo imagens histológicas e imaginológicas, seguido pela análise das mesmas por métodos distintos. Os pesquisadores atestam, em carta-resposta, que na vertente retrospectiva não haverá coleta de dados em prontuários ou fichas clínicas. O pesquisador responsável também esclareceu, em carta resposta, que apenas as amostras da vertente prospectiva serão enviadas para análise na universidade na Alemanha.

De acordo com as metodologias propostas para cada avaliação, as amostras serão exaustivamente analisadas por diversas técnicas, culminando na obtenção de imagens a serem avaliadas, entre elas: imagens de microtomografia, imagens histomorfométricas e histológicas (incluindo imagens de imunistoquímica, de composição do colágeno e da análise dos microdanos), imagens radiográficas e imagens clínicas (fotografias das lesões nos participantes vinculados à vertente prospectiva).

Critério de Inclusão:

Para a vertente prospectiva: Pacientes maiores de 18 anos de idade e em concordância com o estudo. Para o grupo teste serão àqueles diagnosticados com as referidas lesões para cada subgrupo, com proposta terapêutica envolvendo manipulação óssea.

Para vertente retrospectiva: Dentre as amostras do Biobanco, serão selecionados os blocos que possuem material suficiente para obtenção de novas lâminas para realização das metodologias.

Critério de Exclusão:

Para todas as vertentes, serão excluídos pacientes em uso (ou que fizeram uso prévio) de medicamentos que alteram o turnover ósseo, como bisfosfonatos, Denosumab ou em uso prolongado (mais de 3 meses) de corticosteroides. Pacientes grávidas (com gravidez em curso) também serão excluídas.

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: 4.063.334

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do presente projeto é avaliar lesões ósseas orais e sua adjacência em relação à morfologia, composição e comportamento celular.

Objetivos Secundários:

- 1) Avaliação das características clínicas das lesões ósseas orais, por meio de fotografias e modelos baseados nas imagens clínicas obtidas dos pacientes.
- 2) Análise da microarquitetura – Avaliação da microarquitetura do osso cortical e trabecular por meio de microtomografia e histomorfometria, com complementação pelas técnicas de análise de textura, nas lesões ósseas orais.
- 3) Análise do conteúdo mineral e padrão do colágeno – Avaliação do conteúdo mineral e do colágeno por meio de histologia nas lesões orais ósseas.
- 4) Análise do conteúdo e comportamento celular – Avaliação qualitativa e quantitativa dos osteócitos (quantidade, localização, tamanho das lacunas, interconectividade), juntamente com avaliação de osteoblastos e osteoclastos.
- 5) Análise dos microdanos – Avaliação da presença dos microdanos (microcracks) por meio de análise em luz fluorescente e luz polarizada, complementado por microscopia confocal, em osso não-desmineralizado incluído em metilmetacrilato.
- 6) Correlação dos resultados com os dados clínico-demográficos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

São descritos riscos cirúrgicos (que se entende serem relacionados ao tratamento da lesão, e não aos objetivos da pesquisa). O risco de quebra de sigilo é considerado mínimo, e são descritos os procedimentos para minimizá-los. Os benefícios são indiretos, e estão adequadamente dimensionados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bastante bem apresentado. A pesquisa apresenta pertinência e está embasada na literatura. A metodologia é clara e a pesquisa tem potencial para contribuir com o conhecimento na área

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A folha de rosto vem assinada pelo pesquisador responsável e pela autoridade institucional competente.

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: 4.063.334

- Consta declaração do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, firmada pelo seu Diretor, autorizando a pesquisa e comprometendo-se a cumprir os termos da res. 466/12.
- Consta declaração do HU/UFSC, firmada pela Gerente de Ensino e Pesquisa, autorizando a pesquisa e comprometendo-se a cumprir os termos da res. 466/12.
- Consta declaração do Biobanco do Laboratório de Patologia Bucal, firmada pelo seu sub-coordenador Prof. Filipe Modolo Siqueira, autorizando a pesquisa e comprometendo-se a cumprir os termos da res. 466/12.
- Consta carta do Center for Experimental Medicine / Department of Osteology and Biomechanics (Hamburg, Alemanha), firmada pelo Chefe do Medical Technology and Bioengineering Department, Dr. Björn Busse, formalizando convite ao pesquisador principal e se colocando à disposição para apoiar a pesquisa e supervisionar o uso de equipamentos pelo mesmo.
- Consta declaração do pesquisador principal que os dados obtidos e o material biológico coletado serão utilizados apenas para as finalidades descritas no protocolo, e após as análises, o material biológico será destruído. Ainda, que a manipulação do material será realizada apenas por ele ou alunos sob sua supervisão.
- Consta do projeto a ficha clínica para coleta de dados.
- O cronograma informa que a coleta de dados acontecerá a partir de 03/08/2020.
- O orçamento informa despesas de R\$ 2.552,68 com financiamento próprio.
- O TCLE é esclarecedor a respeito de objetivos, procedimentos, riscos e direitos dos participantes, e cumpre as exigências da res. 466/12.

Recomendações:

Permanecer atento(a) às normas das Resoluções que regem a ética em pesquisa no Brasil, procurando manter o foco no conforto do(s) participante(s) em todo o processo da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Agradecemos novamente os esclarecimentos prestados e os ajustes efetuados.

Considerando o conjunto dos dados, o parecer é FAVORÁVEL à aprovação do protocolo, salientando que cabe à CONEP, após a aprovação do CEP institucional, apreciar pesquisas com participação estrangeira.

Finalmente, e como já salientado em parecer da versão 1, reforçamos a orientação recente da CONEP, após consulta específica, de que estudos em formato "guarda-chuva/macrojeto" podem até ser tramitados no Sistema CEP/CONEP individualmente (e ao estudo principal será

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: 4.063.334

atribuído um CAAE); no entanto, para cada sub-estudo deverá ser submetido um protocolo específico, que terá um CAAE diferente, devendo ser informada a ligação com o estudo principal.

Assim, salientamos que a aprovação deste MACROPROJETO não exige os pesquisadores da apresentação posterior dos sub-projetos individualmente para análise, acompanhados dos seus respectivos protocolos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Considerando o exposto na Resolução CNS Nº 292/99, e a participação de instituição estrangeira, este protocolo deverá ser encaminhado para apreciação da CONEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1491369.pdf | 21/04/2020 13:09:04 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_vesaoUFSC_Mendeley.docx | 21/04/2020 13:08:19 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Outros | Letter.pdf | 21/04/2020 13:07:47 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Declaracao.pdf | 21/04/2020 13:06:25 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Outros | Resposta_pendencias_2.pdf | 21/04/2020 13:05:59 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Dec_Biobanco2.pdf | 26/03/2020 18:23:39 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | Resposta_Pendencias.pdf | 24/03/2020 00:29:55 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Biobanco.pdf | 24/03/2020 00:29:16 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Versao2.pdf | 24/03/2020 00:28:23 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura | Projeto_detalhado.pdf | 24/03/2020 00:28:03 | Gustavo Davi Rabelo | 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: 4.063.334

| | | | | |
|--|------------------------|------------------------|---------------------|--------|
| Investigador | Projeto_detalhado.pdf | 24/03/2020 00:28:03 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Projeto_001.pdf | 23/01/2020 09:53:16 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Dec_CCS.pdf | 17/12/2019 14:25:12 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRosto_Final.pdf | 17/12/2019 14:23:25 | Gustavo Davi Rabelo | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 02 de Junho de 2020

Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
(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