



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



PEDRO HENRIQUE MAURO BATISTA

**EFEITO DO FRACIONAMENTO E DE
DIFERENTES DOSES DE RADIAÇÃO
IONIZANTE NA COMPOSIÇÃO QUÍMICA
DA DENTINA**

UBERLÂNDIA

2021

PEDRO HENRIQUE MAURO BATISTA

**EFEITO DO FRACIONAMENTO E DE
DIFERENTES DOSES DE RADIAÇÃO
IONIZANTE NA COMPOSIÇÃO QUÍMICA
DA DENTINA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da UFU, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Veridiana Resende Novais Simamoto

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Resende de Miranda

UBERLÂNDIA

2021

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela bolsa de iniciação científica concedida para a execução deste trabalho, à Universidade Federal de Uberlândia (UFU) pela estrutura física, sendo os testes laboratoriais realizados no Centro de Pesquisa Odontológica em Biomecânica, Biomateriais e Biologia Celular (CPBio) da Faculdade de Odontologia (FOUFU) e no Laboratório de Novos Materiais Isolantes e Semicondutores (LNMIS) do Instituto de Física (INFIS). A todos os responsáveis, físicos e técnicos do setor de radioterapia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), pelo cuidado no processo de irradiação das amostras. Agradeço também às pessoas que participaram diretamente do desenvolvimento desta pesquisa, pela paciência, dedicação e ajuda, em especial à Prof^a. Dra. Veridiana Resende Novais Simamoto e ao Prof. Dr. Rafael Resende de Miranda.

Gostaria de agradecer também à minha família por todo suporte e sacrifício para que eu pudesse concluir esta etapa, pois eles foram de fundamental importância para minha educação e formação desde a infância.

SUMÁRIO

Resumo	05
Abstract	06
1. Introdução	07
2. Objetivo	08
3. Delineamento Experimental	08
4. Material e Métodos	09
5. Resultados	13
6. Discussão	15
7. Conclusão	17
Referências	18
Anexos	24

RESUMO

A radioterapia é uma modalidade terapêutica rotineiramente utilizada no tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço, com doses que variam de 50 a 70 Gy, fracionadas de 1,8 a 2 Gy diários. Dependendo da localização do tumor, as estruturas dentárias podem ser atingidas pela radiação ionizante. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar as propriedades químicas da dentina humana submetida a diferentes doses e protocolos de radiação *in vitro*. Cinquenta e seis terceiros molares foram divididos em sete grupos (n=8): não irradiado (controle), irradiado em dose única de 30 Gy, dose única de 50 Gy, dose única de 70 Gy, doses fracionadas até 30 Gy, doses fracionadas até 50 Gy, doses fracionadas até 70 Gy. Os dentes foram seccionados e os espécimes de dentina avaliados por Espectroscopia Infravermelha Transformada de Fourier (FTIR), pela técnica de Reflexão Total Atenuada (ATR). Foram avaliados os componentes químicos fosfato, carbonato, amida I, amida III e CH₂ e as razões mineral/matriz (M:M), carbonato/mineral (C:M), amida I/amida III e amida I/CH₂. One-way ANOVA seguida pelo teste de Dunnett comparou cada grupo teste com o controle. Houve diferença significativa para os valores de carbonato entre o controle e o irradiado fracionado até 70 Gy (p=0,002), assim como na razão C:M (p<0,001) e amida I/amida III (p=0,014). Excluindo o grupo controle, Two-way ANOVA foi feita para verificar diferenças nos fatores fracionamento e dose de radiação, seguida pelo teste de Tukey. Houve diferença estatística na razão C:M para o fator dose (p<0,001) e interação entre fracionamento e dose (p=0,015). Dentro dos grupos fracionados, teste de Tukey revelou diferenças entre as doses de 30 e 70 Gy (p<0,001) e 50 e 70 Gy (p<0,001), com o grupo de 70 Gy apresentando maiores valores de C:M. Já na razão amida I/amida III também houve diferença estatística, mas apenas para o fator fracionamento (p=0,018). Dentro dos grupos de 70 Gy, o grupo fracionado apresentou menor razão amida I/amida III do que o grupo de dose única (p=0,002). Portanto, a dose de 70 Gy aplicada de forma fracionada resultou em alterações na composição química da dentina. Doses de 30 e 50 Gy não causaram alterações significativas na dentina, independentemente do fracionamento. A radiação ionizante aplicada em dose única não produziu alterações químicas na dentina, independentemente da dose.

Palavras-chave: análise química, dentina, espectroscopia, radioterapia.

ABSTRACT

Radiotherapy is a therapeutic modality routinely used in the treatment of head and neck neoplasms, with doses ranging from 50 to 70 Gy, divided into 1.8 to 2 Gy daily. Depending on the tumor location, dental structures can be affected by ionizing radiation. Thus, the aim of this work was to evaluate the chemical properties of human dentin subjected to different doses and in vitro radiation protocols. Fifty-six third molars were divided into seven groups (n=8): non-irradiated (control), a single dose of 30 Gy, 50 Gy or 70 Gy of radiation or fractional radiation doses of up to 30 Gy, 50 Gy or 70 Gy. The teeth were sectioned, and the dentin specimens analyzed by Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (FTIR), using the Attenuated Total Reflection (ATR) technique. The chemical components phosphate, carbonate, amide I, amide III and CH₂ and the mineral/matrix (M:M), carbonate/mineral (C:M), amide I/amide III and amide I/CH₂ ratios were evaluated. One-way ANOVA followed by Dunnett's test compared each test group with the control. There was a significant difference for the carbonate values between the control and the irradiated fractionated up to 70 Gy (p=0.002), as well as in the C:M ratio (p<0.001) and amide I/amide III (p=0.014). Excluding the control group, Two-way ANOVA was performed to verify differences in fractionation and radiation dose, followed by Tukey's test. There was a statistical difference in the C:M ratio for the dose factor (p<0.001) and interaction between fractionation and dose (p=0.015). Within the fractionated groups, Tukey's test revealed differences between the doses of 30 and 70 Gy (p<0.001) and 50 and 70 Gy (p<0.001), with the 70 Gy group presenting higher C:M values. In the amide I/amide III ratio, there was also a statistical difference, but only for the fractionation factor (p=0.018). Within the 70 Gy groups, the fractionated group had a lower amide I/amide III ratio than the single-dose group (p=0.002). Therefore, the dose of 70 Gy applied in fractions resulted in changes in the chemical composition of the dentin. Doses of 30 and 50 Gy did not cause significant changes in dentin, regardless of fractionation. Ionizing radiation applied in a single dose did not produce chemical changes in dentin, regardless of the dose.

Keywords: chemical analysis, dentin, spectroscopy, radiotherapy.

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado ao conjunto de mais de cem doenças que possuem como características o crescimento e desenvolvimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Representa atualmente um grave problema de saúde pública, estando entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) em todo o mundo (INCA, 2019). A estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 é de 625 mil casos novos de câncer no Brasil (INCA, 2019). Dentre os tipos existentes, os tumores localizados na região de cabeça e pescoço têm crescimento relativamente rápido e se desenvolvem em áreas anatomicamente e funcionalmente complexas (Schutte et al., 2020).

Várias modalidades terapêuticas podem ser empregadas no tratamento antineoplásico e, dentre elas, a radioterapia (Jawad et al., 2015; Bhandari et al., 2020). Esta técnica apresenta como vantagem a preservação da estrutura tecidual, a partir de feixes de energia ionizante que acarretam uma desordem no funcionamento das células neoplásicas, levando-as à morte. Entretanto, as áreas adjacentes ao sítio primário do tumor também podem ser atingidas, provocando alguns efeitos colaterais na boca como hipossalivação, disfagia, disgeusia, mucosites, osteorradionecrose e cáries relacionadas à radiação, que impactam diretamente na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (Lieshout e Bots, 2014; Jawad et al., 2015; Bhandari et al., 2020).

A unidade utilizada para mensurar a quantidade de radiação empregada durante a radioterapia é o gray (Gy), que diz respeito à dose de radiação absorvida por qualquer material ou tecido humano (Kim et al., 2019). Clinicamente nos pacientes oncológicos a radioterapia é aplicada de forma fracionada, sendo de 1,8 Gy a 2 Gy diários, 5 dias por semana, de 5 a 7 semanas. Assim, a dosagem final que o paciente recebe de radiação ionizante está entre 50 Gy e 70 Gy (Kielbassa et al., 2006; Qing et al., 2016). As lesões teciduais são dose-dependentes e os casos mais severos de destruição tecidual estão relacionados a 70 Gy (Grimaldi et al., 2005). Além disso, altas doses de radiação são capazes de promover alterações nas propriedades mecânicas e na composição química dos tecidos dentais duros (Gonçalves et al., 2014; Qing et al., 2015; Reed et al., 2015; Qing et al., 2016; Lopes et al., 2018; Rodrigues et al., 2018; Velo et al., 2018; Campi et al., 2019; Lu et al., 2019; Miranda et al., 2019).

Porém, metodologicamente ainda não existe uma padronização na forma de

irradiação *in vitro* de amostras dentais para realização de estudos científicos. Alguns estudos aplicam a radiação ionizante de forma fracionada (Gonçalves et al., 2014; Qing et al., 2015; Reed et al., 2015; Qing et al., 2016; Lopes et al., 2018; Rodrigues et al., 2018; Campi et al., 2019; Lu et al., 2019), simulando a forma como a radioterapia é empregada nos tratamentos oncológicos, enquanto outros aplicam a quantidade total de radiação em uma única dose (Pioch et al., 1992; da Cunha et al., 2016; da Cunha et al., 2017; Velo et al., 2018), diminuindo o tempo de irradiação e os custos do experimento. Essas diferenças no processo de irradiação podem gerar resultados divergentes na literatura (Lieshout e Bots, 2014). Alguns trabalhos verificaram alterações nas propriedades do esmalte e da dentina irradiados (Gonçalves et al., 2014; Qing et al., 2015; Reed et al., 2015; Qing et al., 2016; Rodrigues et al., 2018; Campi et al., 2019; Lu et al., 2019), enquanto outros não (Galetti et al., 2014; da Cunha et al., 2016; da Cunha et al., 2017).

Desse modo, não há respostas homogêneas a respeito dos danos diretos causados aos tecidos dentais quando submetidos a diferentes protocolos de irradiação: dosagem única ou fracionada. Simular estas variações das técnicas e dosagens faz-se necessário para compreender as alterações que ocorrem nos substratos dentais frente à radioterapia usada na região de cabeça e pescoço. A hipótese nula deste trabalho foi de que diferentes protocolos de radiação ionizante não produziram alterações na composição química da dentina humana.

2. OBJETIVO

O objetivo foi avaliar as alterações na composição química da dentina humana quando submetida a diferentes protocolos de radiação *in vitro*.

3. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

A) Unidade experimental: Terceiros molares humanos hígidos.

B) Fatores em estudo: Irradiação em três níveis (não irradiado/controle, irradiado em dose única e irradiado em doses fracionadas); Dose de radiação em três níveis (30 Gy, 50 Gy e 70 Gy).

C) Variável resposta: Composição química.

D) Método de análise: Espectroscopia Infravermelha Transformada de Fourier (FTIR).

E) Métodos estatísticos: One-way ANOVA seguida pelo teste de Dunnett comparou cada grupo teste com o controle. Two-way ANOVA foi usada para verificar diferenças nos fatores fracionamento e dose de radiação, seguida de teste de Tukey ($p < 0,05$).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Obtenção, seleção e armazenamento dos dentes

Após aprovação no comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (parecer nº 2.910.276), terceiros molares humanos foram coletados. Os dentes foram obtidos nas clínicas de cirurgia da Faculdade de Odontologia de UFU. Todos os dentes possuíam indicação clínica de exodontia e foram utilizados na pesquisa após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos pacientes. Os dentes foram armazenados em água deionizada a temperatura de 4°C por até 3 meses. Posteriormente, foram avaliados quanto à preservação da estrutura e ausência de cáries e outros defeitos. Após certificada a viabilidade do uso, 56 dentes foram devidamente limpos com curetas periodontais para remoção de cálculos e restos orgânicos. Em seguida, foi realizada a profilaxia com pedra-pomes (SS White, RJ, Brasil) e água destilada com o auxílio de escova tipo Robson (KG Sorensen, SP, Brasil) montada em micromotor.

4.2. Irradiação dos dentes

Os dentes irradiados *in vitro* foram fixados em placas de cera utilidade (NewWax, Technew, Rio de Janeiro, Brasil) e submetidos ao protocolo radioterápico no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) com o equipamento acelerador linear (Clinac 600C Varian®, feixe de 6 MV) (Figura 1). Eles foram divididos em sete grupos experimentais ($n=8$): não irradiado/controle (NI), irradiado em dose única de 30 Gy (DU30), dose única de 50 Gy (DU50), dose única de 70 Gy (DU70), doses fracionadas até 30 Gy (DF30), doses fracionadas até 50 Gy (DF50) e doses fracionadas até 70 Gy (DF70). Os grupos de dose única receberam a irradiação em uma única sessão, conforme a dose total do grupo. Já os grupos de doses fracionadas receberam 2 Gy diários, 5 dias por semana, até atingirem a dose total de 30, 50 ou 70 Gy. Durante o processo de irradiação, os dentes foram mantidos em água

deionizada. O grupo NI foi armazenado em água deionizada a 4°C até que os outros grupos completassem a irradiação.



Figura 1: Irradiação das amostras com o acelerador linear Clinac 600C Varian®.

4.3. Preparo das amostras

Para preparo das amostras, os dentes foram fixados em placa de acrílico com cera pegajosa (Kerr Corporation, CA, EUA) e seccionados com disco diamantado de dupla face (Isomet, série 15HC diamante; Buehler Ltd., Lake Bluff, IL, EUA) montado em cortadeira de precisão (Isomet 1000, Buehler, Lake Bluff, IL, EUA) sob refrigeração, 1 mm acima da junção amelocementária para remoção das raízes. Em seguida, um novo corte foi realizado 3 mm acima em direção à oclusal, obtendo-se uma fatia de 3 mm de espessura. Após a remoção do esmalte nas bordas, cada fatia foi seccionada no sentido méso-distal, obtendo-se duas metades (vestibular e lingual). Estas metades foram novamente seccionadas no sentido vestibulo-lingual, obtendo-se quatro hemisecções. As hemisecções vestibulares mesiais foram destinadas à análise por meio de Espectroscopia Infravermelha Transformada de Fourier (FTIR) (Figura 2).

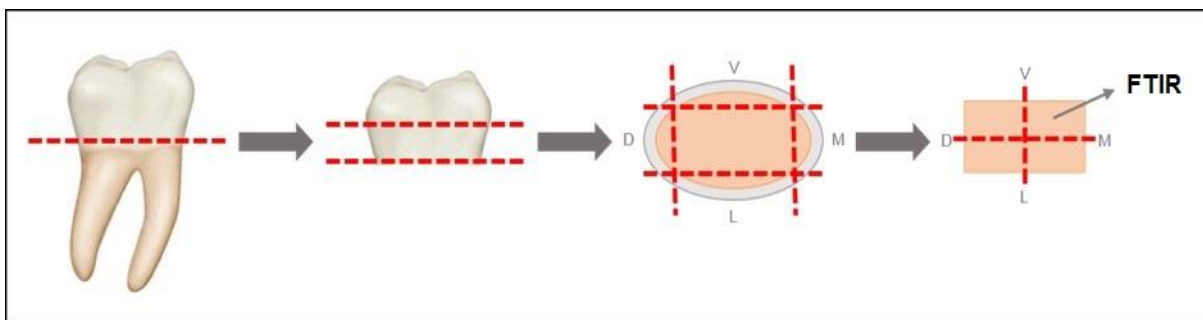


Figura 2: Esquema ilustrativo do preparo das amostras.

4.4. Espectroscopia Infravermelha Transformada de Fourier (FTIR)

A composição química das amostras foi determinada utilizando Espectrômetro Infravermelho com Transformada de Fourier (Vertex 70, Bruker, Ettlingen, Alemanha) por meio da técnica de Reflexão Total Atenuada (ATR) (Figura 3). A superfície de dentina testada foi posicionada em contato com o cristal de diamante da unidade ATR (Figura 4). Os espectros foram registrados no intervalo de 400 a 4000 cm^{-1} , com uma resolução de 4 cm^{-1} . Cada amostra foi escaneada 32 vezes e o espectro final obtido foi a média dessas leituras. Os espectros foram registrados e analisados com o software OPUS 6,5 (Bruker, Ettlingen, Alemanha).

As bandas consideradas neste estudo correspondem à porção orgânica e inorgânica da dentina, sendo analisadas amida I (1815 cm^{-1} - 1590 cm^{-1} / pico 1655 cm^{-1}), amida III (1351 cm^{-1} - 1180 cm^{-1} / pico 1235 cm^{-1}), CH_2 (1420 cm^{-1} - 1480 cm^{-1} / pico 1450 cm^{-1}), fosfato (1181 cm^{-1} - 886 cm^{-1} / pico 1035 cm^{-1}) e carbonato (920 cm^{-1} - 820 cm^{-1} / pico 872 cm^{-1}) (Rodrigues et al., 2018; Miranda et al., 2019). Após correção da linha de base e normalização pela banda do fosfato dos espectros, os seguintes parâmetros químicos foram avaliados: (1) razão mineral/matriz (M:M), dada pela relação entre as bandas em 1035 e 1655 cm^{-1} , atribuídas à vibração do íon fosfato e ao alongamento C=O da amida I, respectivamente; (2) razão carbonato/mineral (C:M), dada pela relação das áreas integradas do carbonato a 872 cm^{-1} para o fosfato a 1035 cm^{-1} ; (3) razão amida I/amida III, indicada pela relação das áreas integradas da amida I a 1655 cm^{-1} para a amida III a 1235 cm^{-1} ; (4) razão amida I/ CH_2 , representada pela relação das áreas integradas da amida I a 1655 cm^{-1} para o grupamento CH_2 a 1450 cm^{-1} (Liu et al., 2014; Miranda et al., 2019).



Figura 3: Espectrômetro FTIR, com dispositivo ATR (Vertex 70, Bruker).

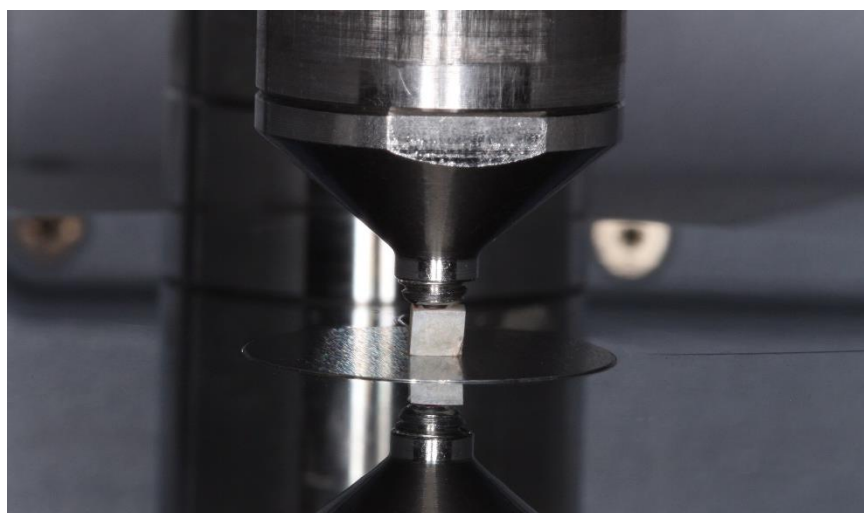


Figura 4: Superfície da amostra posicionada sobre o cristal da unidade ATR.

4.5. Análise estatística

Os dados foram testados para distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk, $\alpha=0,05$) e igualdade de variâncias (teste de Levene, $\alpha=0,05$), seguido de testes paramétricos. Para comparar cada grupo teste com o controle, os dados foram submetidos a One-way ANOVA seguida pelo teste de Dunnett. Removendo o grupo controle, Two-way ANOVA foi realizada para verificar diferenças nos fatores em estudo (fracionamento e dose de radiação), seguida pelo teste de Tukey. O pacote estatístico Sigma Plot (versão 12.0, Systat Software, Inc., San Jose, CA, EUA) foi usado e um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS

Para os componentes químicos avaliados no FTIR, One-way ANOVA não mostrou diferença estatística para amida I ($p=0,153$), fosfato ($p=0,140$), CH_2 ($p=0,833$) e amida III ($p=0,162$). Houve diferença significativa apenas para os valores de carbonato ($p=0,005$), sendo que o teste de Dunnett revelou diferença entre os grupos NI e DF70 ($p=0,002$). As médias e os desvios-padrão das áreas dos componentes químicos avaliados nos grupos experimentais estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1. Média e desvio-padrão (DP) da área integrada de cada componente químico avaliado no FTIR, incluindo o grupo controle.

Grupo	Amida I	Fosfato	Carbonato	CH₂	Amida III
NI	2,10 ± 0,25	16,48 ± 0,45	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,04	0,22 ± 0,03
DU30	2,35 ± 0,44	15,86 ± 0,84	0,24 ± 0,02	0,27 ± 0,04	0,23 ± 0,04
DU50	2,30 ± 0,33	16,30 ± 0,38	0,25 ± 0,04	0,26 ± 0,06	0,21 ± 0,03
DU70	2,33 ± 0,56	15,80 ± 0,32	0,26 ± 0,04	0,27 ± 0,05	0,21 ± 0,02
DF30	2,60 ± 0,35	16,53 ± 0,87	0,24 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,24 ± 0,05
DF50	2,57 ± 0,36	16,46 ± 0,72	0,24 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,23 ± 0,04
DF70	2,23 ± 0,37	16,34 ± 0,68	0,30 ± 0,05*	0,26 ± 0,04	0,25 ± 0,03

* Indica diferença significativa em relação ao grupo NI após teste de Dunnett ($p<0,05$).

Em relação às razões, One-way ANOVA mostrou diferença estatística para C:M ($p<0,001$) e amida I/amida III ($p=0,014$). A razão C:M foi significativamente maior no grupo DF70 em comparação com o NI ($p=0,002$), enquanto a razão amida I/amida III foi menor no grupo DF70 se comparado ao NI ($p=0,002$). Não houve diferença entre os grupos nas razões M:M ($p=0,170$) e amida I/ CH_2 ($p=0,243$), conforme pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2. Média e desvio-padrão (DP) das razões químicas avaliadas no FTIR, incluindo o grupo controle.

Grupo	M:M	C:M	Amida I/ amida III	Amida I/ CH₂
NI	8,18 ± 1,02	0,015 ± 0,001	13,24 ± 1,45	9,60 ± 1,55
DU30	7,57 ± 1,31	0,016 ± 0,001	12,06 ± 1,86	8,31 ± 1,85
DU50	7,79 ± 0,93	0,016 ± 0,002	12,09 ± 2,29	8,33 ± 1,67
DU70	7,10 ± 1,33	0,017 ± 0,002	12,93 ± 2,19	8,98 ± 1,85
DF30	7,09 ± 1,11	0,015 ± 0,002	11,54 ± 2,18	9,93 ± 1,90
DF50	7,38 ± 1,28	0,015 ± 0,002	11,69 ± 1,83	9,63 ± 1,50
DF70	6,67 ± 0,79	0,019 ± 0,002*	9,54 ± 1,74*	8,36 ± 1,43

*Indica diferença significativa em relação ao grupo NI após teste de Dunnett ($p < 0,05$).

Excluindo o grupo NI, Two-way ANOVA mostrou diferença estatística para C:M em relação ao fator dose ($p < 0,001$) e à interação entre fracionamento e dose ($p = 0,015$). Dentro dos grupos fracionados, teste de Tukey revelou diferenças entre as doses de 30 e 70 Gy e entre 50 e 70 Gy ($p < 0,001$), com o grupo de 70 Gy apresentando os maiores valores de C:M. Two-way ANOVA mostrou diferença estatística para amida I/amida III em relação ao fator fracionamento ($p = 0,018$), mas não para dose ($p = 0,615$) e para interação entre os fatores ($p = 0,073$). Em relação ao fracionamento, teste de Tukey mostrou diferença apenas entre os grupos de 70 Gy ($p = 0,002$), sendo que o grupo cuja irradiação foi fracionada apresentou razão amida I/amida III menor do que o grupo irradiado em única sessão. Two-way ANOVA não mostrou diferença estatística para M:M (fracionamento $p = 0,187$; dose $p = 0,226$; interação $p = 0,995$) e nem para amida I/CH₂ (fracionamento $p = 0,128$; dose $p = 0,752$; interação $p = 0,148$), como pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 3. Média e desvio-padrão (DP) das razões químicas avaliadas no FTIR comparando fracionamento e dose de radiação.

<i>Dose</i>	<i>M:M</i>		<i>C:M</i>		<i>Amida I/amida III</i>		<i>Amida I/CH₂</i>	
	Única	Fracionada	Única	Fracionada	Única	Fracionada	Única	Fracionada
30 Gy	7,57 ±	7,09 ±	0,016 ±	0,015 ±	12,06 ±	11,54 ±	8,31 ±	9,93 ±
	1,31	1,11	0,001	0,002	1,86	2,18	1,85	1,90
	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa
50 Gy	7,79 ±	7,38 ±	0,017 ±	0,015 ±	12,09 ±	11,69 ±	8,33 ±	9,63 ±
	0,93	1,28	0,002	0,002	2,29	1,83	1,67	1,50
	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa
70 Gy	7,10 ±	6,67 ±	0,017 ±	0,019 ±	12,93 ±	9,54 ±	8,98 ±	8,36 ±
	1,33	0,79	0,002	0,002	2,19	1,74	1,85	1,43
	Aa	Aa	Aa	Ba	Aa	Ab	Aa	Aa

Letras maiúsculas diferentes (análise em colunas) e letras minúsculas (análise em linhas) representam diferenças significativas após teste de Tukey ($p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

A hipótese nula foi rejeitada, uma vez que diferentes protocolos de radiação produziram alterações na composição química da dentina humana. A dentina possui uma alta porcentagem de água em sua composição e é sabido que a interação entre a radiação ionizante e a água é alta (Pioch, Golfels, & Staehle, 1992; Gonçalves et al., 2014). Quando a radiólise acontece, H^+ e OH^- são liberados e interagem com outros íons produzindo alterações químicas no tecido dental irradiado (Velo et al., 2018).

A dentina é um tecido mineralizado que tem como principal função dar suporte ao esmalte, compensando sua característica friável e é por isso que possui um maior conteúdo orgânico em sua composição (Nanci, 2013; Junqueira e Carneiro, 2017). Dentre os componentes, o colágeno é aquele que se apresenta em maior quantidade,

sendo mais abundante o do tipo I (Xu & Wang, 2012). O colágeno é responsável pela maior resiliência da dentina se comparada ao esmalte. Já a sua porção inorgânica é composta principalmente por cristais de hidroxiapatita (Nanci, 2013; Junqueira e Carneiro, 2017). Na análise por FTIR, os diferentes protocolos de radiação testados não alteraram a razão M:M, que representa a quantidade de matriz orgânica em relação a inorgânica (Miranda et al., 2019). Por outro lado, o grupo DF70 mostrou-se diferente do grupo NI nos valores de carbonato e de razão C:M, mostrando a interferência da radiação ionizante nestes componentes inorgânicos da dentina. O aumento dos valores de carbonato após altas doses de radiação aplicadas de maneira fracionada torna o tecido mais susceptível aos ácidos, causando um desbalanceamento e acelerando o processo de dissolução da estrutura dentária (Tartari et al., 2016; Campi et al., 2019). Isto somado aos efeitos indiretos da radioterapia como hipossalivação, alteração no pH e no microbiota podem justificar o aparecimento e o rápido desenvolvimento de cáries relacionadas à radiação em pacientes oncológicos de cabeça e pescoço submetidos à essa modalidade terapêutica (Jawad, Hodson, & Nixon, 2015; Bhandari et al., 2020).

Em relação à parte orgânica, o grupo DF70 mostrou diferença na razão amida I/amida III quando comparado aos grupos NI e DU70. Essa razão diz respeito à organização do colágeno no interior da dentina (Toledano et al., 2015), evidenciando a capacidade que altas doses de radiação tem em promover alterações na matriz colagenosa desse tecido. O colágeno alterado pode contribuir para a rápida progressão de cáries nesses pacientes pós-radioterapia (Jawad, Hodson, & Nixon, 2015; Bhandari et al., 2020). Esse tipo de cárie ocorre predominantemente na região cervical e pode se estender por todas as faces, levando à amputação da coroa dentária (Walker et al., 2011; Bhandari et al., 2020). Além disso, com o comprometimento do colágeno pode haver uma dificuldade de adesão entre restauração e o substrato dentinário irradiado, uma vez que a estrutura alterada dificulta a formação da camada híbrida e, conseqüentemente, compromete a longevidade de restaurações nesses pacientes (Yadav & Yadav, 2013; Gonçalves et al., 2014; Rodrigues et al., 2018).

Em relação à dose, pesquisas anteriores afirmam que os efeitos deletérios da radiação ionizante nos tecidos dentais se intensificam à medida que a dose de radiação aumenta (Gonçalves et al., 2014; de Siqueira Mellara et al., 2014). No presente estudo, alterações significativas na composição química só foram detectadas quando a dose acumulada foi 70 Gy. Este resultado é contrastado por outros estudos que encontraram

alterações em tecidos dentais duros após 30 Gy de radiação (Gonçalves et al., 2014; Liang et al., 2016; Lu et al., 2019). No entanto, essa diferença pode ser explicada devido à divergências metodológicas como diferentes protocolos de irradiação, diferentes fontes de radiação e/ou exposição direta das amostras de dentina à radiação ionizante, sem a proteção do esmalte e dos tecidos periodontais.

De acordo com a literatura, alguns estudos utilizaram como metodologia a irradiação em uma única dose (da Cunha et al., 2016; da Cunha et al., 2017; Velo et al., 2018), enquanto outros utilizaram doses fracionadas de radiação (Gonçalves et al., 2014; Qing et al., 2015; Reed et al., 2015; Novais et al., 2016; Qing et al., 2016; Rodrigues et al., 2018; Campi et al., 2019; Lu et al., 2019), causando divergências nos resultados sobre a influência direta da radiação ionizante nos tecidos dentais. Sabe-se que os efeitos da radioterapia são cumulativos e o fracionamento da radiação é baseado nos “5Rs” (reparo, redistribuição, reoxigenação, regeneração e radiosensibilidade) (Harrington, Jankowska, & Hingorani, 2007). Assim, o uso de doses fracionadas em estudos *in vitro* é o mais recomendado, buscando simular mais fielmente o modo como a radiação é administrada nos pacientes oncológicos de cabeça e pescoço (Jawad, Hodson, & Nixon, 2015). Dessa forma, as chances de viés em estudos científicos seriam menores.

Entretanto, o presente trabalho também apresenta algumas limitações, como a impossibilidade de simular a atenuação da radiação causada pelos ossos maxilares e tecidos moles da cavidade oral dos pacientes e de reduzir o fluxo salivar com o decorrer das sessões de radioterapia, que é uma característica comum neste tipo de pacientes. Mesmo assim, alterações químicas foram encontradas na dentina quando altas doses de radiação ionizante foram aplicadas fracionadamente. Portanto, é importante que novos estudos sejam conduzidos para descobrir métodos que minimizem os efeitos diretos da radioterapia na estrutura dentária. Assim, a prevenção e o tratamento dos efeitos colaterais do tratamento antineoplásico tornam-se questões prioritárias para futuras pesquisas na área, principalmente com as crescentes taxas de sobrevida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

7. CONCLUSÃO

Dose de 70 Gy aplicada de forma fracionada resultou em alterações na

composição química da dentina humana. Doses de 30 e 50 Gy não causaram modificações significativas na dentina, independentemente do fracionamento. A radiação ionizante aplicada em dose única não produziu alterações químicas na dentina, independentemente da dose.

8. REFERÊNCIAS

1. AL-NAWAS, B.; GRÖTZ, K. A.; ROSE, E.; DUSCHNER, H.; KANN, P.; WAGNER, W. Using ultrasound transmission velocity to analyse the mechanical properties of teeth after in vitro, in situ, and in vivo irradiation. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 168-172, 2000.
2. ARID, Juliana; PALMA-DIBB, Regina Guenka; OLIVEIRA, Harley Francisco de; NELSON-FILHO, Paulo; CARVALHO, Fabricio Kitazono de; SILVA, Lea Assed Bezerra da; MELLARA, Talitha de Siqueira; SILVA, Raquel Assed Bezerra da; FARAONI, Juliana Jendiroba; QUEIROZ, Alexandra Mussolino de. Radiotherapy impairs adhesive bonding in permanent teeth. **Supportive Care in Cancer**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 239-247, 2019.
3. Bhandari S, Soni BW, Bahl A, Ghoshal S. Radiotherapy-induced oral morbidities in head and neck cancer patients. **Spec Care Dentist**. 2020;40(3):238-50.
4. CUNHA, Sandra Ribeiro de Barros da; FONSECA, Felipe Paiva; RAMOS, Pedro Augusto Minorin Mendes; HADDAD, Cecília Maria Kalil; FREGNANI, Eduardo Rodrigues; ARANHA, Ana Cecília Corrêa. Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. **Archives of Oral Biology**, [S.L.], v. 80, p. 130-135, 2017.
5. GONÇALVES, Ligia Maria Napolitano; PALMA-DIBB, Regina Guenka; PAULA-SILVA, Francisco Wanderley Garcia; OLIVEIRA, Harley Francisco de; NELSON-FILHO, Paulo; SILVA, Léa Assed Bezerra da; QUEIROZ, Alexandra Mussolino de. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. **Journal of Dentistry**, [S.L.], v. 42, n. 8, p. 986-992, 2014. Elsevier BV.
6. HARRINGTON, K.; JANKOWSKA, P.; HINGORANI, M.. Molecular Biology for the Radiation Oncologist: the 5rs of radiobiology meet the hallmarks of cancer. **Clinical**

- Oncology**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 561-571, 2007.
7. INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA, 2019, 120 p.
 8. JAWAD, H.; HODSON, N. A.; NIXON, P. J.. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. **British Dental Journal**, [S.L.], v. 218, n. 2, p. 65-68, 2015.
 9. Junqueira LC, Carneiro J. **Histologia básica: texto e atlas**. 13^a ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017.
 10. Kim CH, Walters T, Patel VB. Radiation Safety. In: Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Provenzano D. **Deer's Treatment of Pain**. Springer: Cham; 2019. p.257-62.
 11. KUDKULI, Jagadish; ABDULLA, Riaz; REKHA, P.D.; SHARMA, S.D.; GURJAR, Omprakash. Spectroscopic analyses reveal radiotherapy-induced variations in elemental composition and crystallite properties of human permanent teeth enamel. **Journal of Oral Biosciences**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 207-214, 2019.
 12. LIANG, Xue; ZHANG, Jing Yang; CHENG, Iek Ka; LI, Ji Yao. Effect of high energy X-ray irradiation on the nano-mechanical properties of human enamel and dentine. **Brazilian Oral Research**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 1-9, 2015.
 13. LIESHOUT, H. F. J.; BOTS, C. P. The effect of radiotherapy on dental hard tissue—a systematic review. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 17-24, 2013.
 14. LOPES, Camila de Carvalho Almança; SOARES, Carlos José; LARA, Vitor Carvalho; ARANA-CHAVEZ, Victor Elias; SOARES, Priscilla Barbosa; NOVAIS, Veridiana Resende. Effect of fluoride application during radiotherapy on enamel demineralization. **Journal of Applied Oral Science**, [S.L.], v. 27, p. 1-10, 2018.
 15. LU, Hui; ZHAO, Qi; GUO, Jiang; ZENG, Binghui; YU, Xinlin; YU, Dongsheng; ZHAO, Wei. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. **Radiation Oncology**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-11, 2019.
 16. MARANGONI-LOPES, Lenita; ROVAI-PAVAN, Gabriela; STEINER-OLIVEIRA, Carolina; NOBRE-DOS-SANTOS, Marinês. Radiotherapy Reduces Microhardness and Mineral and Organic Composition, and Changes the Morphology of Primary Teeth: an in vitro study. **Caries Research**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 296-304, 2018.

17. MIRANDA, Rafael Resende de; RIBEIRO, Thalles Eduardo; SILVA, Edna Lúcia Coutinho da; SIMAMOTO JÚNIOR, Paulo César; SOARES, Carlos José; NOVAIS, Veridiana Resende. Effects of fractionation and ionizing radiation dose on the chemical composition and microhardness of enamel. **Archives of Oral Biology**, [S.L.], v. 121, p. 104959, 2021.
18. MIRANDA, Rafael Resende de; SILVA, Anielle Christine Almeida; DANTAS, Noelio Oliveira; SOARES, Carlos José; NOVAIS, Veridiana Resende. Chemical analysis of in vivo–irradiated dentine of head and neck cancer patients by ATR-FTIR and Raman spectroscopy. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 23, n. 8, p. 3351-3358, 2018.
19. Nanci A. **Ten Cate histologia oral: desenvolvimento, estrutura e função**. 8ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2013.
20. NOVAIS, Veridiana Resende; SOARES, Priscilla Barbosa Ferreira; GUIMARÃES, Carlla Martins; SCHLIEBE, Laís Rani Sales Oliveira; BRAGA, Stella Sueli Lourenço; SOARES, Carlos José. Effect of Gamma Radiation and Endodontic Treatment on Mechanical Properties of Human and Bovine Root Dentine. **Brazilian Dental Journal**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 670-674, 2016.
21. PIOCH, Thomas; GOLFELS, Doris; STAEHLE, Hans Jorg. An experimental study of the stability of irradiated teeth in the region of the dentinoenamel junction. **Dental Traumatology**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 241-244, 1992.
22. QING, Ping; HUANG, Shengbin; GAO, Shanshan; QIAN, Linmao; YU, Haiyang. Effect of gamma irradiation on the wear behavior of human tooth dentin. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 2379-2386, 2016.
23. QING, Ping; HUANG, Shengbin; GAO, Shanshan; QIAN, Linmao; YU, Haiyang. Effect of gamma irradiation on the wear behaviour of human tooth enamel. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-9, 2015.
24. REED, R.; XU, C.; LIU, Y.; GORSKI, J.P.; WANG, Y.; WALKER, M.P.. Radiotherapy effect on nano-mechanical properties and chemical composition of enamel and dentine. **Archives of Oral Biology**, [S.L.], v. 60, n. 5, p. 690-697, 2015.
25. RINSTAD, Tamara; BERGQVIST, Birgitta; MATTSSON, Ulf. Follow-up of need for dental treatment in 126 patients who have received radiation treatment to the head and neck region. **International Journal of Dental Hygiene**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 201-

209, 2019.

26. RODRIGUES, Renata Borges; SOARES, Carlos José; SIMAMOTO JUNIOR, Paulo César; LARA, Vitor Carvalho; ARANA-CHAVEZ, Victor Elias; NOVAIS, Veridiana Resende. Influence of radiotherapy on the dentin properties and bond strength. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 875-883, 2017.
27. RYOU, Heonjune; ROMBERG, Elaine; PASHLEY, David H.; TAY, Franklin R.; AROLA, Dwayne. Nanoscopic dynamic mechanical properties of intertubular and peritubular dentin. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, [S.L.], v. 7, p. 3-16, 2012.
28. SCHEFFEL, Debora Lopes Salles; CURY, Jaime Aparecido; TENUTA, Livia Maria Andaló; SCHEFFEL, Régis Henke; PEREZ, Cristina; SOARES, Diana Gabriela; BASSO, Fernanda Gonçalves; COSTA, Carlos Alberto de Souza; PASHLEY, David Henry; HEBLING, Josimeri. Proteolytic activity, degradation, and dissolution of primary and permanent teeth. **International Journal of Paediatric Dentistry**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 650-659, 2020.
29. Schutte HW, Heutink F, Wellenstein DJ, van den Broek GB, van den Hoogen FJA, Marres HAM, et al. Impact of time to diagnosis and treatment in head and neck cancer: a systematic review. **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2020;162(4):446-57.
30. SOARES, C.J.; NEIVA, N.A.; SOARES, P.B.F.; DECHICHI, P.; NOVAIS, V.R.; NAVES, L.Z.; MARQUES, M.R.. Effects of Chlorhexidine and Fluoride on Irradiated Enamel and Dentin. **Journal of Dental Research**, [S.L.], v. 90, n. 5, p. 659-664, 2011.
31. SZTURZ, Petr; WOUTERS, Kristien; KIYOTA, Naomi; TAHARA, Makoto; PRABHASH, Kumar; NORONHA, Vanita; CASTRO, Ana; LICITRA, Lisa; ADELSTEIN, David; VERMORKEN, Jan B.. Weekly Low?Dose Versus Three?Weekly High?Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non?Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: a systematic review and meta?analysis of aggregate data. **The Oncologist**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 1056-1066, 2017.
32. TARTARI, Talita; BACHMANN, Luciano; MALIZA, Amanda Garcia Alves; ANDRADE, Flaviana Bombarda; DUARTE, Marco Antonio Hungaro; BRAMANTE, Clovis Monteiro. Tissue dissolution and modifications in dentin composition by different

- sodium hypochlorite concentrations. **Journal of Applied Oral Science**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 291-298, 2016.
33. TOLEDANO, Manuel; AGUILERA, Fátima S.; OSORIO, Estrella; CABELLO, Inmaculada; TOLEDANO-OSORIO, Manuel; OSORIO, Raquel. Functional and molecular structural analysis of dentine interfaces promoted by a Zn-doped self-etching adhesive and an in vitro load cycling model. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, [S.L.], v. 50, p. 131-149, 2015.
34. VELO, Marília Mattar de Amoêdo Campos; FARHA, Ana Laura Herrera; SANTOS, Paulo Sérgio da Silva; SHIOTA, Aymée; SANSAVINO, Simone Zuquerato; SOUZA, Ana Tarsila; HONÓRIO, Heitor Marques; WANG, Linda. Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin in vitro. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 2871-2878, 2018.
35. WALKER, Mary P.; WICHMAN, Brian; CHENG, An-Lin; COSTER, James; WILLIAMS, Karen B.. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. **Practical Radiation Oncology**, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 142-148, 2011.
36. XU, Changqi; WANG, Yong. Chemical composition and structure of peritubular and intertubular human dentine revisited. **Archives of Oral Biology**, [S.L.], v. 57, n. 4, p. 383-391, 2012.
37. YADAV, Suman; YADAV, Harish. Ionizing irradiation affects the microtensile resin dentin bond strength under simulated clinical conditions. **Journal of Conservative Dentistry**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 148, 2013.
38. ZHANG, Ya-Rong; DU, Wen; ZHOU, Xue-Dong; YU, Hai-Yang. Review of research on the mechanical properties of the human tooth. **International Journal of Oral Science**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 61-69, 2014.
39. ZHAO, Bo; MAQUILAN, Genevieve; JIANG, Steve; SCHWARTZ, David L.. Minimal mask immobilization with optical surface guidance for head and neck radiotherapy. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 17-24, 2017.

ANEXOS

Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do fracionamento e da dose de radiação nas propriedades químicas, mecânicas e morfológicas do esmalte e da dentina

Pesquisador: Veridiana Resende Novais

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 94494517.7.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.910.276

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de respostas às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.844.149, de 25 de Agosto de 2018.

Serão coletados 140 dentes terceiros molares humanos. Os pacientes serão abordados nas clínicas de cirurgia da Faculdade de Odontologia, nas dependências do Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia. Os dentes deverão ter indicação clínica de exodontia e prévio consentimento dos pacientes que estarão cientes do uso nesta pesquisa e assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Compreender o efeito de diferentes doses e formas de radiação nas propriedades químicas, mecânicas e morfológicas do esmalte e da dentina humanos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

O único risco é a identificação do sujeito de pesquisa no momento da coleta do dente, o que contraria a Resolução 466/12, porém a equipe executora se compromete em não revelar em

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.910.276

nenhum momento da pesquisa a identidade dos pacientes que aceitarem participar.

Os resultados obtidos possibilitarão aos cirurgiões dentistas compreenderem de maneira mais aprofundada as alterações que ocorrem nos tecidos dentais desses pacientes, o que guiará os profissionais quanto à melhor forma de tratar e restabelecer a saúde bucal dos mesmos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa acadêmica visando avaliar o efeito de doses e formas de irradiação no esmalte e na dentina humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.844.149, de 25 de Agosto de 2018, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Março de 2020.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Março de 2021.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.910.276

documentação pertinente ao projeto.

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1010488.pdf	29/08/2018 11:23:22		Aceito
Parecer Anterior	Resposta_ao_comite_de_etica.pdf	29/08/2018 11:19:17	Veridiana Resende Novais	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_Coparticipante3.pdf	26/07/2018 10:45:22	Veridiana Resende Novais	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.910.276

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_CEP.pdf	26/07/2018 10:44:44	Veridiana Resende Novais	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	12/07/2018 19:56:41	Veridiana Resende Novais	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Solicitacao_do_pesquisador_para_a_instituicao.pdf	11/07/2018 12:37:24	Veridiana Resende Novais	Aceito
Outros	Links_para_Curriculos_Lattes_dos_pesquisadores.pdf	11/07/2018 12:34:28	Veridiana Resende Novais	Aceito
Outros	Calculo_amostral.pdf	11/07/2018 12:33:20	Veridiana Resende Novais	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_Coparticipante2.pdf	11/07/2018 12:32:33	Veridiana Resende Novais	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_Coparticipante1.pdf	11/07/2018 12:32:07	Veridiana Resende Novais	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_Equipe_Executiva.pdf	11/07/2018 12:28:53	Veridiana Resende Novais	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/07/2018 12:25:24	Veridiana Resende Novais	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 23 de Setembro de 2018

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br