



**CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
MESTRADO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS**

JOSÉ EDSON MOREIRA SOBRINHO

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES FORÇAS DE MOVIMENTAÇÃO
ORTODÔNTICA EM PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DA POLPA
DENTÁRIA: UM ESTUDO HISTOMORFOMÉTRICO E DE
COMPORTAMENTO ANIMAL**

FORTALEZA

2020

**CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
CAMPUS PARQUE ECOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS**

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES FORÇAS DE MOVIMENTAÇÃO
ORTODÔNTICA EM PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DA POLPA
DENTÁRIA: UM ESTUDO HISTOMORFOMÉTRICO E DE
COMPORTAMENTO ANIMAL**

Mestrando: José Edson Moreira Sobrinho

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros
Silva.

Co-orientador: Prof. Dr. George Táccio de Miranda
Candeiro

**Fortaleza
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Mi Moreira Sobrinho, José Edson.
 Influência de diferentes forças de movimentação ortodôntica
 em parâmetros inflamatórios da polpa dentária : Um estudo
 histomorfométrico e de comportamento animal / José Edson
 Moreira Sobrinho. - 2020.
 40 f. : il. color.

 Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus -
 Unichristus, Mestrado em Ciências Odontológicas, Fortaleza, 2020.
 Orientação: Prof. Dr. George Táccio de Miranda Candeiro.
 Área de concentração: Ortodontia.

 1. Movimento dentário. 2. Ortodontia. 3. Polpa Dental. I. Título.

CDD 617.6

INFLUÊNCIA DE DIFERENTES FORÇAS DE MOVIMENTAÇÃO ORTODÔNTICA
EM PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS DA POLPA DENTÁRIA: UM ESTUDO
HISTOMORFOMÉTRICO E DE COMPORTAMENTO ANIMAL

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação de Mestrado
Odontológico do Centro Universitário
Christus, como requisito para à obtenção
do título de Mestre em Ciências
Odontológica. Área de concentração:
Ortodontia

Aprovada em: 18/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva (Orientador)
Universidade CHRISTUS (UNICHRISTUS)

Profa. Dra. Danna Mota Moreira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Luciano Pimenta Couto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À toda minha família e amigos, por
todo amor e ajuda plena durante
minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente a todos os mestres da minha vida profissional, desde a graduação e da minha especialização de ortodontia, até hoje, me orientando na vida docente até chegar neste momento.

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva que me incentivou e foi muito positivo em momentos diversos. Agradeço muito seus ensinamentos, dedicação, compreensão, conselhos e paciência com minhas deficiências, os quais foram imprescindíveis na materialização e conclusão deste trabalho.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. George Táccio de Miranda Candeiro que me instigou, impulsionou a iniciar o mestrado. Me ajudou e aconselhou em muitos momentos de dificuldades desse caminho.

À minha amiga e parceira, que a ortodontia me presenteou, Prof. Mestra Ayra Lucato de Oliveira Monte. Sempre presente com ensinamentos da vida docente, onde tenho muito pra evoluir, sendo uma das responsáveis por esse crescimento.

Às acadêmicas Maria Thaynara de Aguiar, que participou de forma efetiva e de maneira rigorosa de todo o processo de aprimoramento e confecção deste trabalho, e Larissa Carvalho Machado, menos presente, mas não menos importante.

Aos funcionários do biotério do Centro Universitário Christus pela paciência, cuidado, dedicação e suporte durante o processo de realização da pesquisa.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço primeiramente à família, minha amada esposa Edilaine França Alves, meus filhos Leonardo Alves Moreira e Enzo Alves Moreira pelo amor e paciência em todas horas ausentes, para trabalhar e/ou estudar, me apoiando incondicionalmente.

Ao meu pai Pai Leonardo Moreira de Sousa (*in memorian*) que à sua maneira sempre me incentivou a estudar.

A minha mãe Maria Luiza Rodrigues da Silva (*Dona Lainha*), que me ensinou a disciplina e o trabalho, por mais difícil que fosse o momento.

Aos meus irmãos Carlos Alberto Moreira, Luiza Nara Moreira, Raimunda Florinda Moreira, Francisco Hayalla Olga de Paula Moreira e Sabrinha Moreira da Silva que durante esse período do Mestrado foram imprescindíveis para que eu pudesse realizar mais uma etapa da minha trajetória profissional.

Aos meus cunhados Eliaine França Alves e Antônio Gentil Alves Neto que não mediram esforços para me ajudar a cumprir todas as etapas desse Mestrado.

Ao meu sogro Rigoberto Vasconcelos Alves e a minha sogra Maria Edithe França Alves no auxílio à minha família , dando todo o suporte nas minhas ausências.

Aos meus amigos do futebol society Monteirão, em Caucaia-ce, em nome do sempre presente Felipe Viana Leite, que tenho como irmão, parceiros das horas de laser e relaxamento, tão necessários nesse período de muito estudo e trabalho.

Aos meus amigos do Mestrado, novos e conhecidos, que me ajudaram em todos os momentos difíceis, incentivando, dando aquela dica, estudando, discutindo juntos e desfrutando das horas de risos e confraternização.

Aos meus alunos e pacientes que acreditam em mim como profissional, o que me fizeram procurar sempre o melhor caminho, me aprimorando a cada dia.

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.”
(Martin Luther King Jr.)

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da aplicação de diferentes forças de Movimentação Ortodôntica (MO) no comportamento animal e em aspectos inflamatórios da polpa dentária. Foram utilizados 80 ratos machos (180-220 g) Wistar (*Rattus norvegicus*) aleatoriamente divididos em 5 grupos. O Grupo Sham (n=5) foi composto por animais não submetidos à instalação do dispositivo ortodôntico nem à aplicação de forças e o Grupo Controle negativo (n=5) por animais submetidos a instalação do dispositivo de movimentação, mas não à aplicação de força. Três grupos experimentais (F1, F2 e F3; n=10/grupo) foram submetidos a instalação do dispositivo de movimentação e aplicação de 25, 50 e 100 gF, respectivamente. A força foi aplicada por meio de fixação de dispositivo de movimentação composto por molas fechadas de níquel-titânio, tendo os incisivos superiores como ponto de ancoragem e o primeiro molar superior esquerdo como ponto de movimentação. Os animais foram pesados e acondicionados em sala escura com luz vermelha para contagem de mordidas e coçadas sobre as vibrissas e aplicação da escala Grimace, para avaliação de dor e sofrimento durante 11 dias. Após 4 (D4) e 11 (D11) dias o diastema foi medido e os animais foram eutanasiados para remoção da maxila para avaliação histológica de parâmetros vasculares na polpa dentária. Em D4 houve movimentação significativa do grupo F3 ($p=0,001$) e em D11 de F1, F2 e F3 ($p<0,001$). O número de mordidas foi significativamente superior em D1 nos grupos F2 e F3 ($p<0,001$), assim como o número de coçadas de D5 a D10 ($p=0,006$). O grupo F3 apresentou elevados escores de Grimace de D5 até D11 ($p<0,001$) e perda de peso significativa a partir de D7 ($p<0,001$). Em D4 houve aumento significativo da área da polpa representada por vasos sanguíneos em F2 e F3 ($p=0,021$) e redução significativa do número de vasos em F3 ($p=0,005$). Em D11 houve aumento significativo da área da polpa representada por vasos sanguíneos nos grupos CN e F1-F3 ($p=0,039$) e aumento significativo do número de vasos em F1, F2 e F3 ($p=0,042$). Assim, a movimentação ortodôntica alterou de forma transitória o número de mordidas e coçadas de forma força-dependente, estando associada a alterações vasculares na polpa dentária após quatro dias da aplicação das maiores força. Portanto, esse modelo demonstrou que a movimentação ortodôntica, mesmo com grandes forças de movimentação, não induz inflamação pulpar irreversível.

Palavras chave: Movimento dentário; Ortodontia; Polpa Dental.

ABSTRACT

The orthodontic movement (OM) causes the induction of cytokines in the periodontium and may culminate in a dental pulp inflammatory process. Most of these mediators are pro-allergic and participate in the process of painful induction. Thus, this study aimed to evaluate the influence of the application of different OM forces on animal behavior and dental pulp inflammatory aspects. Eighty male (180-220 g) Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were randomly divided into five groups: Sham Group (n=5), consisting of animals not submitted to the orthodontic device installation or to the application of forces; Negative Control Group (n=5), consisting of animals submitted to the movement device installation, but not to the application of forces; and three experimental groups, namely, F1, F2, and F3 (n=10/group), with animals submitted to the movement device installation and application of 25, 50 and 100 gF, respectively, by fastening a composite drive device with closed nickel-titanium springs in the upper incisors as anchor point, and in the upper left first molar by means of stainless steel tie-wire and activated with forces F1, F2 or F3. The animals were weighed and stored in a dark room with red light, and bite and scratch counts were performed on the vibrissae, and the Grimace scale was applied to evaluate pain and suffering for 11 days. The animals were euthanized after 4 and 11 days to remove the maxilla to make histological slides and measure vascular parameters in the dental pulp. The distance between incisor and molar was measured before and after device installation to quantify the OM. A significant movement of group F3 ($p=0.001$) was observed in D4, and F1, F2 and F3 ($p<0.001$) in D11. The number of bites was significantly higher in D1 in groups F2 and F3 ($p<0.001$), as was the number of scratches from D5 to D10 ($p=0.006$). Group F3 had high Grimace scores from D5 to D11 ($p<0.001$) and significant weight loss from D7 ($p<0.001$). A significant increase in the pulp area represented by blood vessels in F2 and F3 ($p=0.021$) and a significant reduction in the number of vessels in F3 ($p=0.005$) was observed in D4. In D11 there was a significant increase in the area of the pulp represented by blood vessels in the CN and F1-F3 groups ($p=0.039$) and a significant increase in the number of vessels in F1, F2 and F3 ($p=0.042$). Thus, OM transiently altered the number of bites and scratches in a force-dependent manner, being associated with vascular changes in the dental pulp four days after the application of the greatest forces. So, we showed that orthodontic movement, even with great movement forces, does not induce irreversible pulp inflammation.

Keywords: Tooth movement; Orthodontics; Dental Pulp.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. Princípios da movimentação ortodôntica	12
1.2. Efeitos da movimentação ortodôntica nos tecidos dentários.....	13
1.3. Efeitos da movimentação ortodôntica na dor e desconforto.....	13
2.JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 Objetivo Geral	17
3.2 Objetivos Específicos	17
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
4.1. Animais, grupos e doses	18
4.2. Cálculo amostral	18
4.3. Protocolo experimental.....	19
4.4. Estudo de comportamento	20
4.5. Mensuração do espaço interdental (EI)	20
4.6. Confeção de lâminas histológicas e histomorfometria da polpa dentária.....	22
4.7. Análise estatística	23
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÃO.....	34
7. REFERÊNCIAS	35
Anexo I – parecer da Comissão Ética no Uso de Animais	39

1. INTRODUÇÃO

1.1. Princípios da movimentação ortodôntica

A movimentação ortodôntica dentária é constituída por três fases de adaptação: fase inicial, fase de retardo e fase de pós retardo. A fase inicial é obtida por movimentos rápidos na primeira aplicação de força no elemento dentário dentre 24 horas a 48 horas. Essa taxa é estabelecida ao possível deslocamento dentário no espaço do ligamento periodontal. De 20 a 30 dias ocorre a fase de retardo, relativamente pouco ou zero deslocamento dentário. Isso ocorre devido o processo de hialinização presente no ligamento periodontal que sofreu a compressão. Não ocorre movimentos subsequentes até que ocorra a remoção completa dos tecidos necróticos presentes. Por fim, na fase pós-atraso a taxa de movimento aumenta. (ZAINAL ARIFFIN, Shahrul Hisham *et al.*, 2011)

A movimentação ortodôntica consiste na aplicação de forças mecânicas sobre um ou mais dentes, processo que induzirá metabolismo ósseo, causando o deslocamento do elemento dentário através do osso alveolar, e evoca resposta biológica da polpa dentária (MURSHID *et al.*, 2017) (VON BÖHL, Martina *et al.*, 2012).

A fim de que ocorra remodelação óssea, para que haja consequente movimentação do elemento dentário, é necessário que obtenha ativação de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção de matriz óssea, osteoblastos, células responsáveis pela deposição de matriz óssea. Para isso a ativação do sistema RANK/RANKL/OPG é indispensável (NAKANO, *et al.*, 2015).

O sistema RANK/RANKL/OPG consiste na interação de dois ligantes o RANKL (Ligante do receptor RANK) ou a OPG (Osteoprotegerina) em um receptor presente na membrana plasmática de osteoblastos e osteoclastos, o RANK (Receptor Ativador do fator Nuclear Kappa B). Quando há produção de RANKL seu efeito ocorre através da ligação ao seu receptor RANK presente nos pré-osteoclastos. Esse processo dará condições de que haja amadurecimento dos pré-osteoclastos em osteoclastos, pois o RANKL atua tanto na diferenciação e amadurecimento dessas células como na ativação e liberação de citocinas e hormônios que produzirão efeitos de reabsorção óssea (NAKANO, *et al.* 2015).

Os osteoblastos, por sua vez, cuja função principal consiste na neoformação óssea e deposição do tecido posteriormente reabsorvido, por sua vez atuam na presença de OPG. A OPG compete com o RANKL pelo receptor RANK. Os efeitos fisiológicos do OPG nas células ósseas incluem a inibição da fase terminal da diferenciação de

osteoclastos, supressão da ativação da matriz de osteoclastos e indução de apoptose. Portanto, é possível afirmar que a remodelação óssea é controlada por um equilíbrio entre RANKL e o OPG, os quais competem pelo RANK presente tanto na membrana de osteoblastos como de osteoclastos (NAKANO, *et al.* 2015).

Quando há aplicação de uma força para movimentação dentária por meio de tratamento ortodôntico, a reabsorção óssea é observada no lado do dente que recebe a pressão, ao passo que há neoformação e deposição de matriz óssea no lado do dente que sente a tensão. Embora as células principais envolvidas neste processo sejam os osteoclastos e os osteoblastos, pesquisas sugerem que outras células, como os macrófagos, também são importantemente envolvidas no processo (MURSHID, *et al.* 2017).

1.2. Efeitos da movimentação ortodôntica nos tecidos dentários

Outros mediadores químicos inflamatórios estão também envolvidos nesse processo. Paralelo ao eixo RANK/RANKL/OPG ocorre síntese de diversos mediadores químicos inflamatórios decorrentes da compressão do ligamento periodontal, principalmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e Interleucina 8. Estes mediadores atuam como quimiotáticos para diversos leucócitos, dentre os quais, monócitos podem funcionar como pré-osteoclastos, e neutrófilos que estão diretamente associados a dor dentária. (YU *et al.*, 2016.)

Dentre os efeitos colaterais patológico ocasionada pela atividade prolongada de movimentação ortodôntica, tem-se a Reabsorção Radicular Apical Externa (EARR), onde varias células efetoras estão presentes, especificamente os osteoclastos. Sua regulação é obtida pela Caderina-E, responsável pela fusão de precursores de osteoclastos imaturos. (IGLESIAS-LINARES, *et al.*, 2017)

Segundo DOMON, Sayaka *et al.* (1999), no seu estudo *in vitro* observou que a Metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) e catepsina-K são importantes no processo de reabsorção radicular durante a movimentação dentária, ocasionando a degradação da matriz óssea colágena, tendo por fim o processo de reabsorção. Visto que, a MMP-1 foram altamente expressas em cementócitos adjacentes aos odontoclastos, além do encontro da expressão do RNAm nos odontoclastos e osteoclastos. (DOMON, Sayaka *et al.*, 1999).

É certo que a movimentação dentária ortodonticamente induzida ativa não apenas metabolismo ósseo, mas também células presentes na polpa dentária e nos tecidos circundantes à raiz o que leva à indução da cascata inflamatória (POZOS-GUILLENE, *et al.* 2014)

1.3. Efeitos da movimentação ortodôntica na dor e desconforto

Segundo NOREVALL, *et al.* (1995) e NAKANO, *et al.* (2015), durante a movimentação ortodôntica, existe indução da liberação de neuropeptídios pelas células da polpa dentária, sendo um destes a Substância P (SP), que corresponde a um neuropeptídeo inflamatório e que, de acordo com POZOS-GUILLENE, *et al.* (2014), é considerada como o principal mediador da inflamação neurogênica. A SP induz a produção de histamina pelos mastócitos, processo que, em conjunto com o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), induz vasodilatação. Tendo isto em vista, pode-se afirmar que a SP em conjunto com CGRP desempenham papel importante na sensibilização das fibras nervosas da polpa dentária e indução de dor relacionada à movimentação ortodôntica. (NAKANO, *et al.* 2015) (POZOS-GUILLENE, *et al.* 2014).

POZOS-GUILLENE, *et al.* (2014), em seu estudo sobre avaliação dos níveis de neuropeptídios sensoriais liberados pelas células da polpa dentária induzidas pela movimentação ortodôntica, observou que os pacientes relataram desconforto localizado no elemento dentário ortodonticamente induzido, porém, este era tolerável, o que se explica pelo fato de que ao passo que há liberação de neuropeptídios inflamatórios que geram dor, há ativação do sistema fisiológico de modulação da dor – no qual há liberação de opioides endógenos, como Met-Enkephalin (encefalina) e b-Endorphin (beta-endorfina).

O sistema de modulação de dor é eficaz e essencial na estagnação de pequenos e médios estímulos às fibras nervosas a-delta (responsáveis pela propagação de dores agudas), porém, não tão eficiente para a estagnação completa da dor causada durante a movimentação ortodôntica, ainda que haja estabelecimento e efeitos comprovados, como no caso dos pacientes que relatam desconforto tolerável, o que não seria possível se tal sistema não fosse ativado (POZOS-GUILLENE, *et al.* 2014).

Isto se dá pelo fato de que, embora haja tentativa por parte do organismo de diminuir a sensação dolorosa, existe um mecanismo de feedback positivo ocasionado pelo

CGRP que causa a exacerbação da sensibilidade das fibras nervosas. (POZOS-GUILLENE, et al. 2014).

2. JUSTIFICATIVA

O mecanismo de movimentação ortodôntica que consiste na aplicação de forças mecânicas sobre unidades dentárias a fim de induzir reabsorção óssea (lado de compressão) e neoformação óssea (lado de tração) já foi bastante estudado. No entanto, esse processo causa indução de citocinas e apoptose celular no periodonto, podendo culminar com processo inflamatório na polpa dentária. A maioria desses mediadores químicos são pró-álgicos e participam no processo de indução dolorosa.

Assim, a fundamentação deste trabalho foi avaliar a influência da aplicação de diferentes forças de movimentação ortodôntica no comportamento animal e os mecanismos envolvidos em alterações inflamatórias na polpa dental de ratos submetidos a Movimentação Dentária Induzida (MDI) com finalidade de avaliar o processo inflamatório envolvido e até que ponto eles interferem ou não no metabolismo pulpar.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência da aplicação de diferentes forças no comportamento animal e em aspectos inflamatórios da polpa dentária em ratos submetidos a modelo de movimentação ortodôntica

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar clinicamente o deslocamento dentário do primeiro molar superior esquerdo de ratos submetidos a modelo de movimentação ortodôntica com diferentes forças ortodonticas.
- Avaliar a influência da aplicação de diferentes forças de movimentação dentária no comportamento animal e na variação ponderal de ratos submetidos ao modelo de movimentação ortodôntica com diferentes forças.
- Avaliar histológica e histomorfometricamente a presença e intensidade das alterações inflamatórias da polpa dentária de ratos submetidos ao modelo de movimentação ortodôntica com diferentes forças.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais, cálculo amostral e grupos experimentais

Esse projeto foi submetido à Comissão Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro Universitário Christus com parecer número 006/19 (Anexo I) e para sua realização 80 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) machos foram utilizados. Os animais (180-200g) foram mantidos em número de 5 animais por caixa, com água e ração *ad libitum*, em ciclo claro-escuro de 12h, temperatura de 20-25°C e pesados diariamente.

Baseado no estudo de YU et al. (2016) que observou que após tratamento ortodôntico o número de vasos sanguíneos da polpa dentária de ratos aumentava de aproximadamente 8 ± 2 para 13 ± 4 , estima-se necessário avaliar nove animais por grupo de estudo a fim de obter uma amostra que represente com 90% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa deste trabalho. Tendo em vista a possibilidade de perda dos dispositivos ao longo do protocolo, acresceu-se 10% sobre esta amostra totalizando 10 animais por grupo de estudo.

Os animais foram aleatoriamente (comando “Aleatório”, Microsoft Excel, 2010, Microsoft Corporation®, EUA) divididos em cinco grupos:

- **Grupo Sham (n=5):** animais não submetidos a nenhum procedimento nem à instalação do dispositivo ortodôntico; Tendo em vista que o padrão de respostas não sofre alteração de forças ortodônticas apenas cinco animais foram utilizados nesse grupo.
- **Grupo Controle negativo (n=5):** animais submetidos a instalação porém sem ativação do dispositivo ortodôntico; Tendo em vista que o padrão de respostas não sofre alteração de forças ortodônticas apenas cinco animais foram utilizados nesse grupo.
- **Grupo F1 (n=10):** animais submetidos ao procedimento e instalação do dispositivo ortodôntico tratados com uma sub-força 2x inferior à força padrão (DUTRA et al., 2011);
- **Grupo F2 (n=10):** animais submetidos ao procedimento e instalação do dispositivo ortodôntico tratados com a força padrão (DUTRA et al., 2011);
- **Grupo F3 (n=10):** animais submetidos ao procedimento e instalação do dispositivo ortodôntico tratados com uma super força 2x superior à força padrão (DUTRA et al., 2011);

4.3. Protocolo experimental

Foi utilizado o modelo de movimentação proposto por DUTRA et al., 2010. Esse modelo consiste na fixação de molas fechadas de níquel-titânio (NiTi) (Morelli®, referência 35.20.064) nos incisivos superiores como ponto de ancoragem e no primeiro molar superior esquerdo por meio de fio de amarrilho de aço inox de 0,008 polegadas (Morelli®, referência 55.01.210) e ativados com força padrão (F2) de 50gf mensurado por tensiômetro (Morelli®, referência 75.02.009). Dois grupos adicionais foram submetidos ao mesmo modelo, porém, com uma subforça 2x menor (F1: 25 gf) e uma super força 2x maior (F3: 100 gf), ambas também mensuradas pelo mesmo tensiômetro.

Após anestesia com ketamina (80mg/kg) e xilazina (20mg/kg) por via intraperitoneal, para instalação do fio de amarrilho uma espátula Hollenback 3s foi utilizada para provocar discreto deslocamento anterior do primeiro molar esquerdo para passagem do fio ao redor do dente e estabilização na porção mesial por meio de três voltas. Nos incisivos superiores, os fios foram passados pela porção entre os dentes e rotacionados em movimento de oito abraçando os dois incisivos superiores. Após isso, o mesmo foi torcido na porção distal do incisivo superior esquerdo (três voltas) para estabilização e direcionamento do primeiro molar superior do mesmo lado. Para fixação adicional dos amarrilhos, foi criado um sulco na região cervical dos incisivos superiores com um disco de lixa acoplado a uma microrretífica sob irrigação com soro fisiológico e preenchido por resina fotomolimerizável. A mola foi fixada, então, no ponto de ancoragem (incisivo) e movimentação (molar) e ativada com as forças acima citadas (F1, F2 e F3) (KAIPATUR et al., 2015) (Figura 1).

Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo operador experiente.

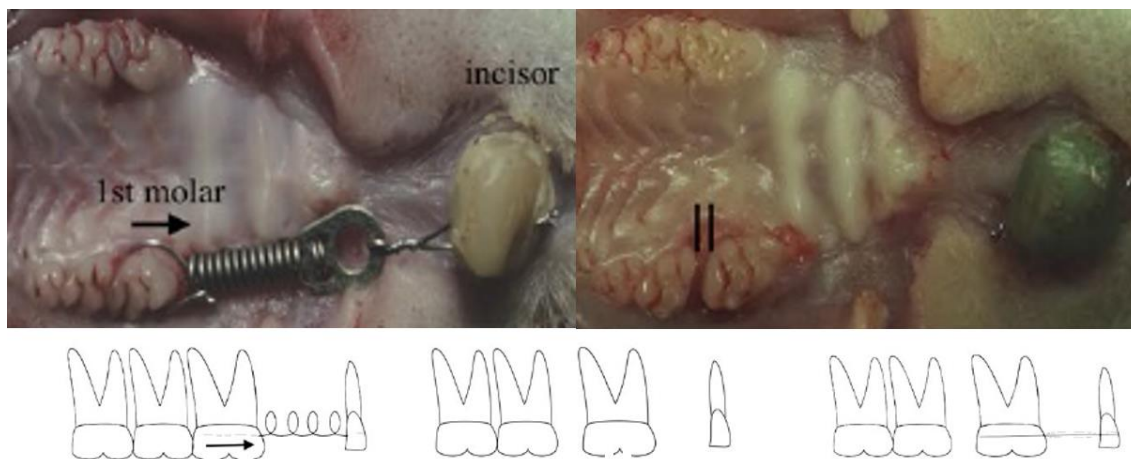


Figura 1: Esquema de instalação do dispositivo ortodôntico.

Imagem de KAIPATUR et al, 2015.

Após 4 (n=40) e 11 (n=40) dias os animais foram eutanasiados por sobredose anestésica (1 ml de ketamina e 1ml de xilazina) para excisão cirúrgica das maxilas esquerda e direita para fixação em formol tamponado 10% e processamento histológico. Os animais foram submetidos durante o protocolo experimental a estudo de comportamento e avaliação da variação de massa corpórea.

4.4. Estudo de comportamento

Imediatamente antes de iniciar o protocolo experimental os animais foram individualmente acondicionados em sala escura com luz vermelha em uma caixa de polipropileno para armazenamento de ratos e após cinco minutos de acondicionamento foram cronometrados por mais cinco minutos o número de mordidas e o número de coçadas sobre as vibrissas de cada animal. Esse protocolo foi repetido diariamente até a eutanásia dos animais em D11.

Nos mesmos períodos os animais foram pesados diariamente para avaliação da variação de massa corpórea, tendo sido aplicada a escala de Grimace para avaliação de dor e sofrimento. A escala de Grimace estabelece níveis de dor e desconforto em animais de experimentação dando escores que variam de 0 (nenhuma dor/sofrimento) a 1 (dor/sofrimento leve) e 2 (dor/sofrimento acentuado) para os seguintes parâmetros:

- Posição dos olhos: classifica como 0 olhos bem abertos, 1 olhos meio fechados e 2 olhos bastante fechados e lacrimejantes:

- Posição do nariz: classifica como 0 nariz ereto, 1 nariz discretamente arqueado para superfície plana e 2 nariz bastante arqueado para a superfície plana

- Posição das bochechas: classifica como 0 bochechas retilíneas sem interferir na órbita, 1 bochechas discretamente edemaciadas influenciando moderadamente na órbita e 2 bochechas edemaciadas interferindo diretamente na órbita e no fechamento ocular

- Posição das orelhas: classifica como 0 orelhas eretas, 1 orelhas discretamente arqueadas e 2 orelhas totalmente arqueadas e em direção caudal.

- Posição das vibrissas: classifica como 0 vibrissas homogêneas, 1 vibrissas discretamente espaçadas e 2 vibrissas bem espaçadas com aumento do edema da bochecha

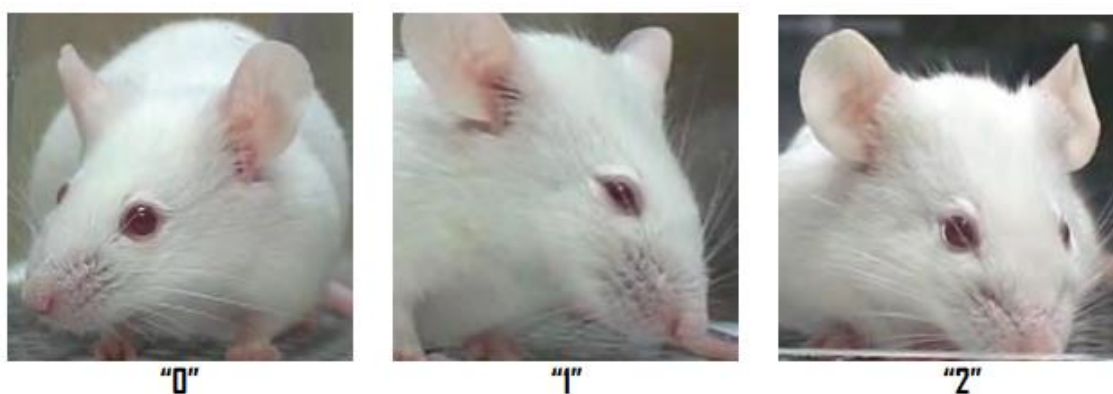


Figura 2: Modelo de análise das escalas de Grimace para avaliação dos níveis de dor/sofrimento em animais em experimentação Imagem de Escalas de Grimace de <https://www.nc3rs.org.uk/grimacescales>

Também foram contados por um auxiliar, durante a análise, o número de mordidas e coçadas. Os animais foram pesados no dia da instalação do dispositivo ortodôntico e diariamente até o dia 11º dia de experimento a fim de realizar a avaliação da variação de massa corpórea (razão entre a massa final e a massa inicial multiplicado por 100 (%)).

4.5. Mensuração do espaço interdental (EI)

No dia da instalação das molas foi realizado a mensuração do Espaço entre o Molar e Incisivo, tanto do lado direito quanto do lado esquerdo, e no dia da eutanásia a

mesma medida foi realizada utilizando-se paquímetro (CD-6, Mitutoyo®) com 0,05 mm de precisão. Foi realizado a diferença entre a medida inicial e a final para obtenção do EI (KURITA, 2017) por um mesmo operador previamente treinado.

4.6. Confeção de lâminas histológicas e histomorfometria da polpa dentária

Após fixação em formol tamponado 10% (Na_2HPO_4 dibásico anidro = 6,5g; Na_2HPO_4 monobásico = 4g; Formol para análise = 100mL; Água destilada = quantidade suficiente para 1L) por 48h e foi realizado processamento histológico. As amostras foram descalcificadas (suspensão) em solução 10% EDTA (pH 7.3; NaOH, PA) durante 30-60 dias para confecção de lâminas histológicas e análise por microscopia de luz convencional.

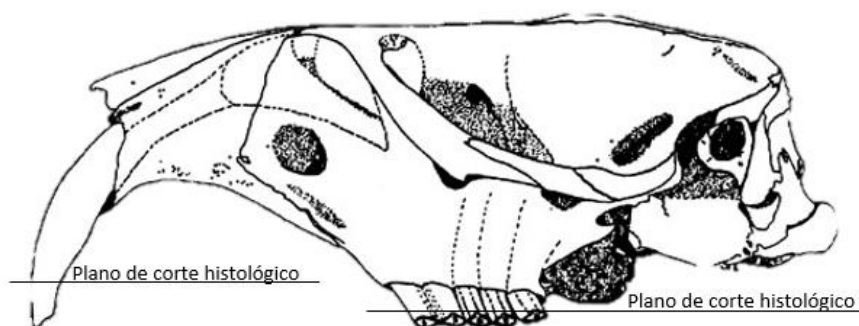


Figura 3: plano de corte histológico para análise histomorfométrica da polpa dentária de ratos submetidos a modelo de movimentação ortodôntica com diferentes forças.

Imagem adaptada de <http://gogopixlibrary.com>. Acesso em 15 de abril de 2018.

Os fragmentos foram analisados macroscopicamente e submetidos à desidratação em série alcoólica crescente, diafanização em xilol, impregnação em parafina fundida a 60°C e inclusão dos fragmentos na mesma, formando blocos à temperatura ambiente para confecção de lâminas histológicas (Hematoxilina-eosina, 3µm). Nas hemimaxilas o plano de clivagem foi paralelo à linha oclusal para cortes transversais (Figura 3).

Os cortes foram realizados em micrótomo semi-automático (Leica®, Hesse, Alemanha) até atingir o plano em que em ambos os espécimes possa ser visualizada a câmara pulpar (Figura 3). Foram realizadas fotomicrografias no aumento de 400x e

montadas até contemplar toda a área da polpa dentária do primeiro molar superior esquerdo . Após isso as imagens foram montadas e a área da polpa foi mensurada em μm^2 utilizando o comando *freehand selections* do software ImageJ® (Maryland, EUA).

Utilizando o mesmo comando *freehand selections* foi mensurada a área de cada vaso sanguíneo da polpa dentária do primeiro molar superior esquerdo de cada animal. Essas áreas foram somadas e a soma da área referente aos vasos sanguíneos foi dividida pela área total da polpa dentária sendo expressa como área relativa de vasos sanguíneos (%) (Adaptado de DAVE et al., 2016).

4.7. Análise estatística

Os dados foram expressos em forma de média e erro padrão, submetidos ao teste de normalidade de Shapiro Wilk e analisados por meio dos testes ANOVA para medidas repetidas ou independentes seguido do pós teste de Bonferroni (dados paramétricos). Todas as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95% no software GraphPad Prism 5.0 (La Jolla, California, EUA) para Windows.

5. Resultados

5.1. A movimentação ortodôntica é acelerada pela aplicação de grandes forças de tração

No quarto dia de movimentação ortodôntica pode-se observar que apenas os animais tratados com 100gF ($1,13 \pm 0,27$ mm) mostraram movimentação ortodôntica significativa em relação ao grupo Sham ($0,02 \pm 0,01$ mm) ($p=0,001$). No 11º dia os grupos tratados com 25gF ($1,12 \pm 0,22$ mm), 50gF ($1,35 \pm 0,18$ mm) e 100gF ($1,39 \pm 0,10$ mm) mostraram movimentação significativa em relação ao Sham ($0,07 \pm 0,11$ mm) ($p<0,001$) (Figura 1).

Do D4 para o dia 11 houve aumento significativo da movimentação ortodôntica nos grupos tratados com 25gF ($p=0,022$) e 50gF ($p<0,001$) não havendo variação significativa da movimentação nesse período do grupo tratado com 100gF ($p=0,443$) (Figura 5).

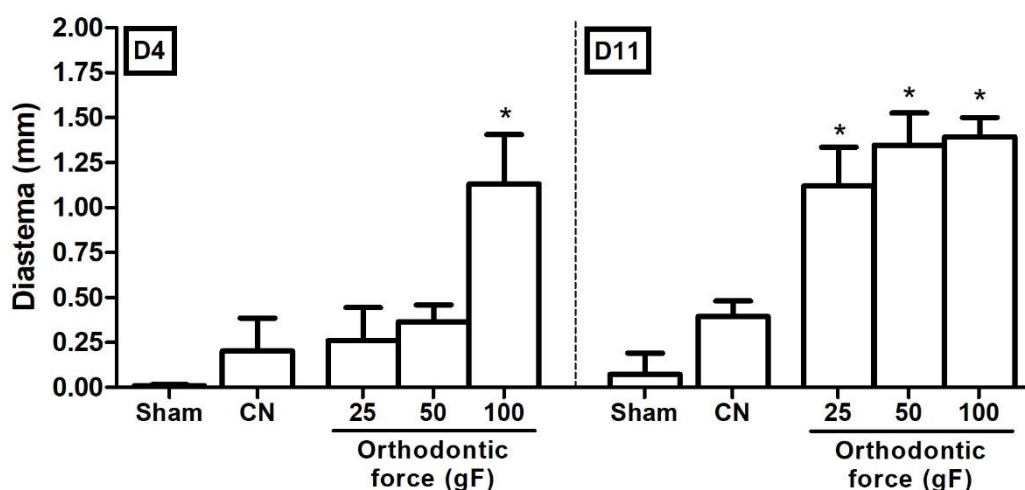


Figura 5: Distância movimentada do primeiro molar superior esquerdo após quatro e onze dias de aplicação de diferentes forças ortodônticas em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ versus Sham e CN (ANOVA-2-way-para-medidas-repetidas/Bonferroni, média \pm EPM).

5.2. O modelo de movimentação dentária induzida (MDI) em ratos altera o comportamento animal diretamente proporcional à força

Na análise de comportamento pôde-se observar que houve alteração significativa de forma e força dependente do número de mordidas nos animais submetidos a movimentação dentária induzida. No primeiro dia após a instalação do dispositivos os animais tratados com 100gF (219±24) e 50gF (135±53) apresentaram maior número de mordidas a cada 5 minutos que os animais submetidos a 25gF (44±16) e que os grupos controle negativo (75±23) e Sham (17±9) ($p<0,001$). A partir do segundo dia após a instalação do dispositivo não houve diferença significativa entre os grupos (Figura 6).

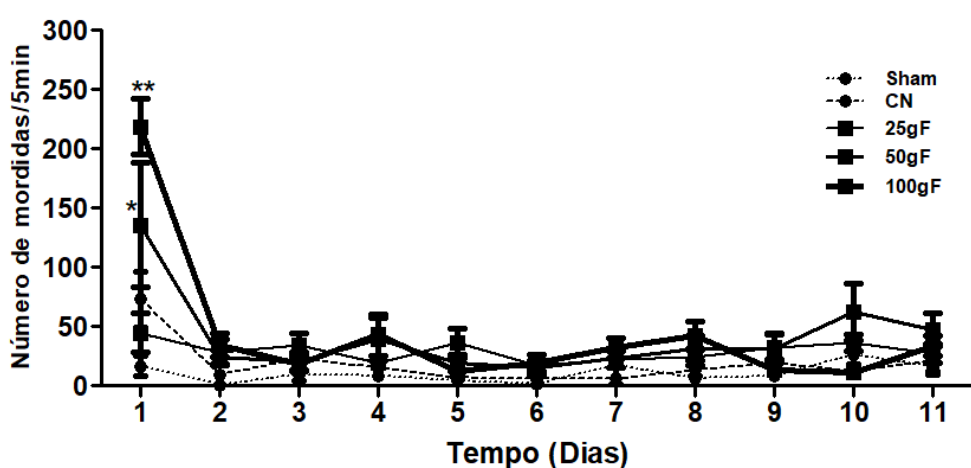


Figura 6: Número de mordidas/5 minutos em ratos submetidos a diferentes forças em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ versus Sham e CN (ANOVA-2-way-paramétricas-repetidas/Bonferroni, média ± EPM).

O número de coçadas se mostrou sem diferença significativa entre os cinco grupos experimentais nos quatro primeiros dias após a instalação do da força ortodôntica, havendo diferença significativa do quinto dia ao nono dia do protocolo ($p=0,006$). No quinto dia os animais tratados com 25gF (24±9), 50gF (21±6) e 100gF (25±7) mostraram maior número de coçadas que os animais do grupo Sham (4±1) e CN (4±2). No sexto dia os animais tratados com 25gF (14±4), 50gF (14±4) e 100gF (23±2) mostraram maior número de coçadas que os animais do grupo Sham (5±1) e CN (7±2). No sétimo dia os animais tratados com 25gF (15±4), 50gF (13±6) e 100gF (18±3) mostraram maior número de coçadas que os animais do grupo Sham (3±3) e CN (4±1). No oitavo dia os animais tratados com 25gF (14±6), 50gF (16±6) e 100gF (14±4) mostraram maior número de coçadas que os animais do grupo Sham (7±1) e CN (8±3). No nono dia apenas os grupos tratados com 50gF (16±10) e 100gF (17±5) mostraram valores superiores ao grupo Sham

(4±2) e CN (3±) e não houve diferença significativa entre os grupos no décimo dia experimental (Figura 7). Assim, a MDI influenciou significativamente o número de mordidas.

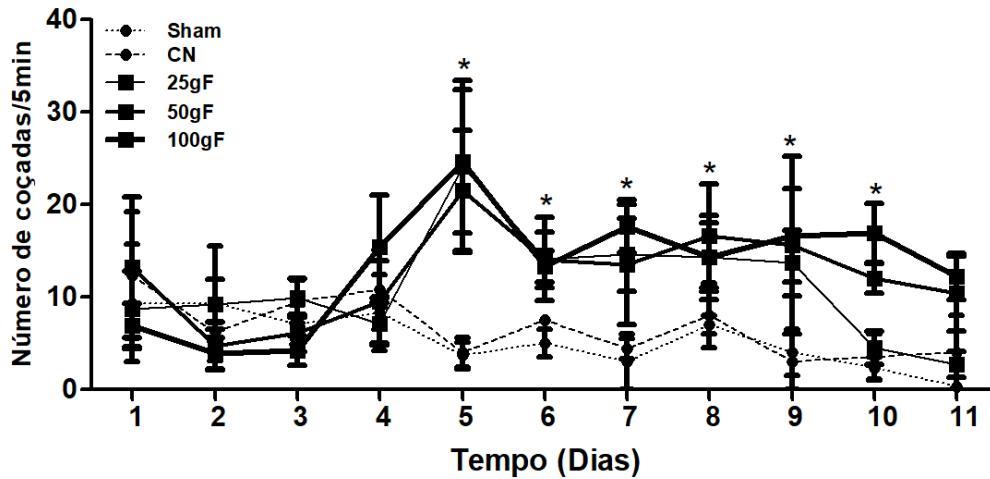


Figura 7: Número de coçadas/5 minutos em ratos submetidos a diferentes forças em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior. * $p < 0,05$ versus Sham e CN (ANOVA-2-way-para-medidas-repetidas/Bonferroni, média \pm EPM).

Com relação às escalas de sofrimento de Grimace não houve diferença significativa entre os grupos nos quatro primeiros dias após indução do protocolo experimental, entretanto a partir do quinto dia ($2,75 \pm 0,85$ vs. $0,33 \pm 0,33$) ao D11 dia ($3,0 \pm 0,87$ vs. $0,33 \pm 0,33$) o somatório das escalas de Grimace dos animais tratados com 100gF foi significativamente maior que os animais dos grupo Sham e controle ($p < 0,001$) (Figura 8).

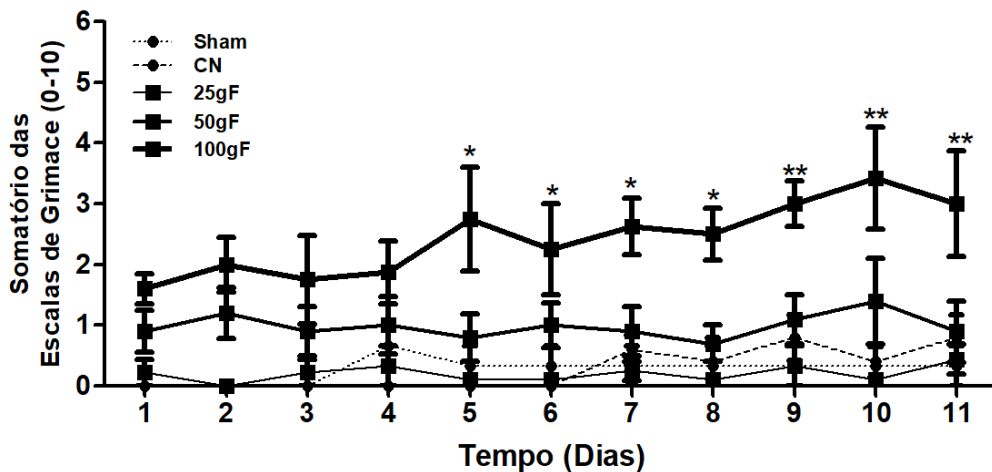


Figura 8: Somatório das escalas de Grimace em ratos submetidos a diferentes forças em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ versus Sham (ANOVA-2-way-para-medidas-repetidas/Bonferroni, média \pm EPM).

Por fim, a variação de massa corpórea evidenciou perda de peso significativo no grupo tratado com 100gF em relação ao grupo Sham do sétimo (72,7 \pm 5,0% vs. 103,5 \pm 9,4%) ao décimo primeiro dia (75,9 \pm 4,9% vs. 109,8 \pm 8,0%) do protocolo experimental ($p < 0,001$) (Figura 9).

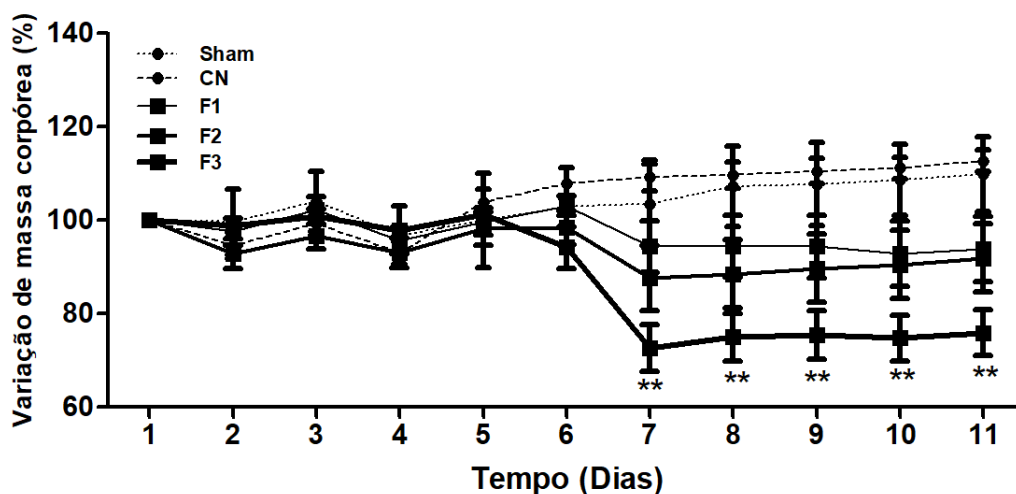


Figura 9: Variação de massa corpórea em ratos submetidos a diferentes forças em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ versus Sham (ANOVA-2-way-para-medidas-repetidas/Bonferroni, média \pm EPM).

5.3. *Movimentação dentária induz ectasia vascular na polpa dentária de forma dependente da intensidade da força*

A movimentação dentária induzida alterou significativamente os parâmetros vasculares na polpa dentária dos primeiros molares superiores esquerdos (Figura 10).

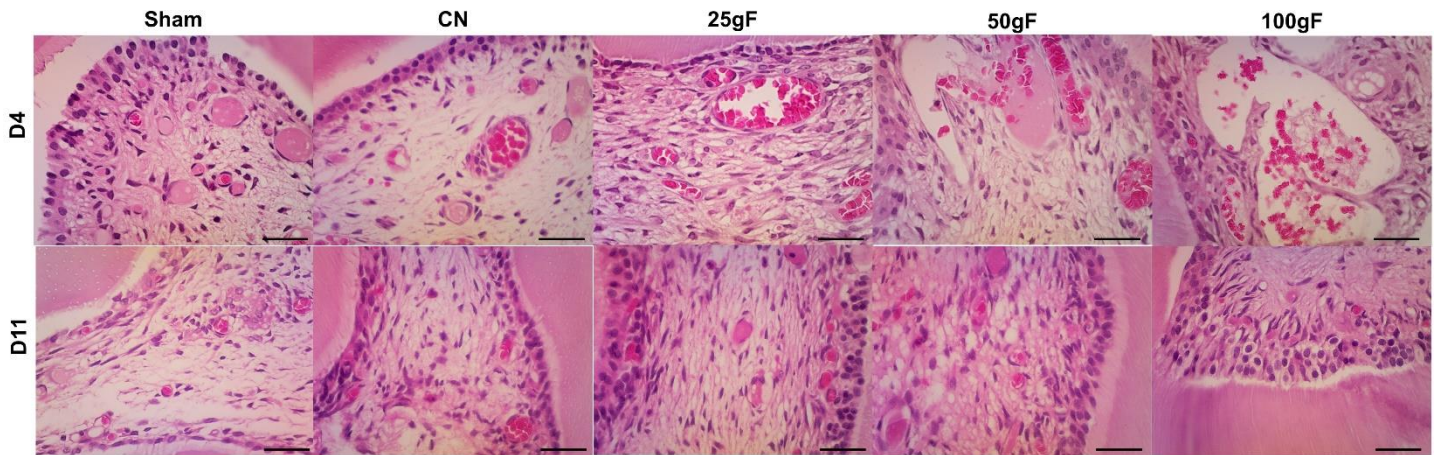


Figura 10: Parâmetros vasculares da polpa dentária em ratos submetidos a diferentes forças em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior (HE, 400x; Linhas = 50 μ m)

Na análise histológica dos primeiros molares pôde-se observar que no quarto dia do protocolo experimental, os animais tratados com 50gF ou 100gF apresentaram maior área da polpa dentária preenchida por vasos sanguíneos que os animais do grupo Sham ($p=0,021$). Após onze dias os grupos controle negativo e tratados com forças ortodônticas apresentaram maior área da polpa dentária preenchida por vasos sanguíneos que os animais do grupo Sham (Figura 11).

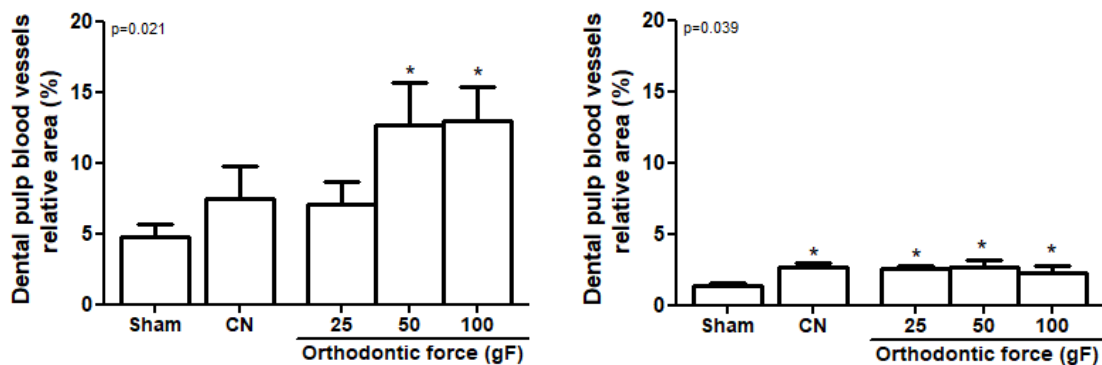


Figura 11: Área da polpa dentária preenchida por vasos sanguíneos em ratos submetidos a diferentes forças em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior após quatro (esquerda) e onze (direita) dias de aplicação de força. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ versus Sham (ANOVA-1-way /Bonferroni, média \pm EPM).

Também houve redução significativa do número de vasos sanguíneos na polpa dentária. O trauma causado pela simulação da movimentação ortodôntica (CN) mostrou reduzir os vasos da polpa dentária em relação ao grupo Sham. Os grupos tratados com 25gF, 50gF e em especial 100gF mostraram redução significante desse parâmetro

em relação ao grupo Sham. Após onze dias todos os grupos tratados com forças ortodônticas apresentaram maior número de vasos sanguíneos em relação ao grupo Sham (Figura 12).

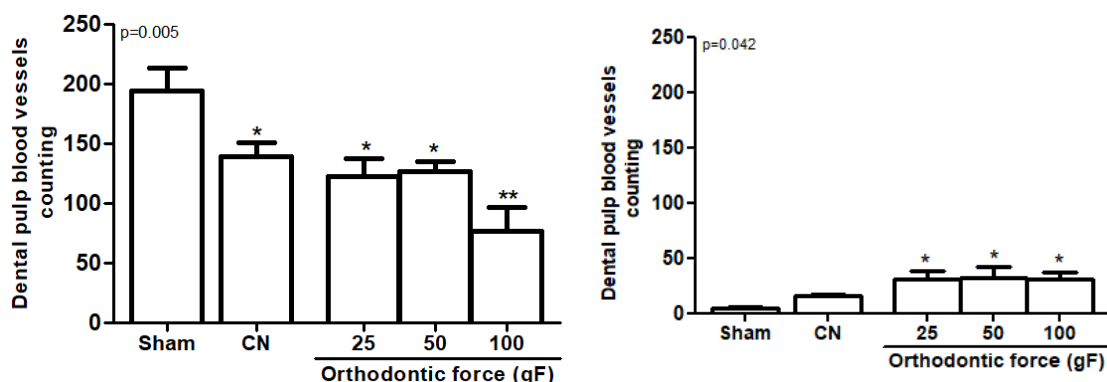


Figura 12: Número de vasos sanguíneos da polpa dentária em ratos submetidos a diferentes forças em modelo experimental de MDI em primeiro molar superior. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ versus Sham (ANOVA-1-way /Bonferroni, média \pm EPM).

Após todos os relatos da literatura da ação do MDI induzida sobre o periodonto, já bastante consolidada, e a liberação de substâncias que levam a alterações pulpares e eventos álgicos o presente trabalho chegou aos resultados preliminares, sobre o comportamento animal, no primeiro dia após a instalação do dispositivos os animais tratados com 100gF (219 ± 24) e 50gF (135 ± 53) apresentaram maior número de mordidas/5 minutos que os animais submetidos a 25gF (44 ± 16) e que os grupos controle negativo (75 ± 23) e Sham (17 ± 9) ($p < 0,001$). A partir do segundo dia após a instalação do dispositivo não houve diferença significativa entre os grupos.

O número de coçadas se mostrou sem diferença significativa entre os cinco grupos experimentais nos quatro primeiros dias após a instalação do da força ortodôntica, havendo diferença significativa do quinto dia ao nono dia do protocolo. No nono dia apenas os grupos tratados com 50gF (16 ± 10) e 100gF (17 ± 5) mostraram valores superiores ao grupo Sham (4 ± 2) e CN (3 ± 1) e não houve diferença significativa entre os grupos no décimo dia experimental.

Com relação às escalas de sofrimento de Grimace não houve diferença significativa entre os grupos nos quatro primeiros dias após indução do protocolo experimental, no entanto a partir do quinto dia ($2,75 \pm 0,85$ vs. $0,33 \pm 0,33$) ao decido dia ($3,0 \pm 0,87$ vs. $0,33 \pm 0,33$) o somatório das escalas de Grimace dos animais tratados com 100gF foi significativamente maior que os animais do grupo Sham ($p < 0,001$).

Por fim, a variação de massa corpórea evidenciou perda de peso significativo no grupo tratado com 100gF em relação ao grupo Sham do sétimo ($72,7\pm 5,0\%$ vs. $103,5\pm 9,4\%$) ao décimo primeiro dia ($75,9\pm 4,9\%$ vs. $109,8\pm 8,0\%$) do protocolo experimental ($p<0,001$).

Na análise histológica vemos que movimentação dentária induzida alterou significativamente os parâmetros vasculares na polpa dentária dos primeiros molares superiores esquerdo, no quarto dia do protocolo experimental, pôde-se observar que os animais tratados com 50gF ($12,6\pm 3,0\%$) ou 100gF ($13,0\pm 2,4\%$) apresentaram maior área da polpa dentária preenchida por vasos sanguíneos que os animais do grupo Sham ($4,8\pm 0,8\%$) ($p=0,021$).

Também houve redução significativa do número de vasos sanguíneos na polpa dentária. O trauma causado pela simulação da movimentação ortodôntica (CN) mostrou reduzir os vasos da polpa dentária (139 ± 11) em relação ao grupo Sham (194 ± 20). Os grupos tratados com 25gF (123 ± 14), 50gF (126 ± 8) e em especial 100gF (77 ± 20) mostraram redução significativa desse parâmetro em relação ao grupo Sham.

6. Discussão

Este trabalho teve por finalidade avaliar a influência da aplicação de diferentes forças no comportamento animal e em aspectos inflamatórios da polpa dentária, em ratos submetidos a modelo de movimentação dentária induzida (MDI), sendo utilizado o modelo proposto por DUTRA et al. (2011)

Dentre o evento biológico da MDI de ratos murinos, apesar de ser um processo que advém de um estímulo mecânico, é conhecido como mecanotransdução. Isso ocorre devido o ligamento periodontal sofrer com áreas de tensão e pressão, resultando nos processos inflamatórios sobre os osteoblastos e fibroblastos, além do estímulo de fatores de crescimento, citocinas e ácido araquidônico. (KRISHNAN & DAVIDOVITCH,2006)

Já é bastante conhecido que a movimentação ortodôntica consiste na aplicação de forças mecânicas sobre os dentes, processo que induzirá metabolismo ósseo, causando o deslocamento do elemento dentário através do osso alveolar (MURSHID *et al.*, 2017). A fim de que ocorra remodelação óssea e uma consequente movimentação do elemento dentário, é necessário que haja ativação de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção de matriz óssea, osteoblastos, células responsáveis pela deposição de matriz óssea. Para isso a ativação do sistema RANK/RANKL/OPG é indispensável (NAKANO, *et al.* 2015).

Embora as células principais envolvidas neste processo sejam os osteoclastos e os osteoblastos, pesquisas sugerem que outras células também são importantemente envolvidas no processo (MURSHID, *et al.* 2017).

Segundo POZOS-GUILLENE, *et al.* (2014) a movimentação dentária ortodonticamente induzida ativa não apenas metabolismo ósseo, mas também células presentes na polpa dentária e nos tecidos circundantes à raiz o levam a essa cascata inflamatória.

Além do estímulo de citocinas pró inflamatórias e o desequilíbrio do eixo RANK-RANKL-OPG, inúmeros processos fisiológicos são ativados. Dentre esses, tem-se uma maior concentração de níveis de prostaglandinas (PG) sobre o evento de MDI, comumente associado sobre fenômenos hiperálgicos. (KRISHNAN & DAVIDOVITCH,2006)

KOHNO *et al.* (2003), em seu estudo sobre MDI, cita que durante o evento de movimentação ocorre a formação de tecido ósseo lamelar, diminuição da síntese de colágeno e aumento do mediador tipo AMPc acelerando o processo de MDI, sendo responsável pelo metabolismo celular. Tal condição pode ser explicada, pela liberação de diversos PG, principalmente a PGE2.

NOREVALL, *et al.* (1995) e NAKANO, *et al.* (2015) citaram que durante a movimentação ortodôntica, existe indução da liberação de neuropeptídios pelas células da polpa dentária, sendo um destes a Substância P (SP), a qual corresponde a um neuropeptídio inflamatório e que, de acordo com POZOS-GUILLENE, *et al.* (2014), é considerada como o principal mediador da inflamação neurogênica. A SP induz a produção de histamina pelos mastócitos, processo que, em conjunto com o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), induz vasodilatação. Tendo isto em vista, pode-se afirmar que a SP em conjunto com CGRP desempenham papel importante na sensibilização das fibras nervosas da polpa dentária e indução de dor relacionada à movimentação ortodôntica. (NAKANO, *et al.* 2015) (POZOS-GUILLENE, *et al.* 2014).

Sobre interferências simultâneas no ligamento periodontal e na polpa dentária, alguns estudos demonstraram que forças ortodônticas ocasionam efeitos sobre o ligamento periodontal e não apresenta atividade prejudicial significativa à polpa dentária. (CONSOLARO, *et al.*, 2005; CONSOLARO, *et al.*, 2007).

Inúmeros trabalhos demonstraram diferentes critérios exercidos por outros autores, na qual apresentava semelhanças com o presente estudo. Os mesmos descreveram que a MDI, ocasiona diversos danos à polpa dentária, variando desde leve à congestão sanguínea, passando por intensa angiogênese até pico de inflamação severa. Casos de necrose pulpar não foram vistos em estudos experimentais, apenas clínicos, já que advém de trauma ou força excessiva. (CUNHA, *et al.*, 2004) e (PUDYANI, *et al.*, 2006).

Os achados desse estudo demonstraram que o trauma causado pela simulação da movimentação ortodôntica (CN) mostrou reduzir os vasos da polpa dentária (139 ± 11) em relação ao grupo Sham (194 ± 20). Os grupos tratados com 25gF (123 ± 14), 50gF (126 ± 8) e em especial 100gF (77 ± 20) mostraram redução significativa desse parâmetro em relação ao grupo Sham.

LAZZARETTI, *et al.* (2013) em seu estudo não obteve diferença significativa de número de vasos sanguíneos nos dois grupos pareados ($p = 0,43$), na qual difere da

atual pesquisa com redução significativa do número de vasos sanguíneos. No 4º dia de experimento, obteve presença significativa dos parâmetros vasculares na polpa dentária dos primeiros molares superior esquerdo, apresentando maior área de polpa preenchida por vasos os animais do grupo Sham.

De acordo com KIM (1985) o aumento do fluxo sanguíneo ocasiona uma congestão vascular obtida a partir da saída do líquido intersticial para fora da polpa de forma forçada, caracterizado clinicamente por inflamação aguda.

No decorrer dos estudos sobre forças ortodônticas sobre a polpa, evidenciou-se sinais expelidos, dentre elas, os sinais primários se caracteriza por alterações hemodinâmicas e perturbações circulatórias, ocasionando um aumento significativo da densidade de volume de vasos sanguíneos, já nas primeiras horas pós aplicação de força. (NIXON, Craig E. *et al.*, 1993; SANO, Yuki *et al.*, 2002; VANDEVSKA-RADUNOVIC, Vaska *et al.*, 1994)

No presente estudo, foi visto que a MDI alterou significativamente os parâmetros vasculares na polpa dentária dos primeiros molares superiores esquerdos, onde apresentava a instalação do dispositivo. Tal resultado foi comprovado, a partir da análise histológica, principalmente do 4º e 11º dia, que no decorrer do estudo, obteve com maior área de polpa dentária preenchida por vasos sanguíneos que os animais do grupo Sham.

6. Conclusão

Ao final do presente estudo, pôde-se concluir que a movimentação dentária induzida (MDI) em ratos proporciona mudanças hematológicas, como o aumento do número de vasos e ectasia vascular significativa na polpa dentária, além da mudança de comportamento animal de forma dependente de acordo com a intensidade da força. No entanto, são necessários mais estudos para que se possa compreender de maneira mais eficaz o evento da MDI.

7. Referências

ANDRADE, V.P. **O arranjo em matriz de amostras teciduais (tissue microarray): larga escala e baixo custo ao alcance do patologista.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. São Paulo, v. 43, n. 1, p. 55-60, fevereiro, 2007.

VON BÖHL, Martina et al. Pulpal reactions to orthodontic force application in humans: a systematic review. *Journal of Endodontics*, v. 38, n. 11, p. 1463-1469, 2012.

KRISHNAN, Vinod; DAVIDOVITCH, Ze'ev. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. ***American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics***, v. 129, n. 4, p. 469. e1-469. e32, 2006.

IGLESIAS-LINARES, A.; HARTSFIELD JR, J. K. Cellular and molecular pathways leading to external root resorption. *Journal of dental research*, v. 96, n. 2, p. 145-152, 2017.

ZAINAL ARIFFIN, Shahrul Hisham et al. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. *TheScientificWorldJournal*, v. 11, 2011.

ASIRY, Moshabab A. **Biological aspects of orthodontic tooth movement:** A review of literature. *Saudi journal of biological sciences*, 2018.

DUTRA, Caio de Santiago. Efeito da dipirona sódica na remodelação óssea pela movimentação dentária induzida em ratos. 2011.

CONSOLARO, Renata Bianco. Análise do complexo dentinopulpar em dentes submetidos à movimentação dentária induzida em ratos. 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CONSOLARO, Alberto; BERNARDINI, Vanessa da Rocha. Metamorfose cálcica da polpa e necrose pulpar asséptica no planejamento ortodôntico. ***Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial***, v. 12, n. 6, p. 21-23, 2007.

KIM, Syngcuk. Microcirculation of the dental pulp in health and disease. **Journal of Endodontics**, v. 11, n. 11, p. 465-471, 1985.

NIXON, Craig E. et al. Histomorphometric study of dental pulp during orthodontic tooth movement. *Journal of Endodontics*, v. 19, n. 1, p. 13-16, 1993.

SANO, Yuki et al. The effect of continuous intrusive force on human pulpal blood flow. *The European Journal of Orthodontics*, v. 24, n. 2, p. 159-166, 2002.

VANDEVSKA-RADUNOVIC, Vaska et al. Changes in blood circulation in teeth and supporting tissues incident to experimental tooth movement. *The European Journal of Orthodontics*, v. 16, n. 5, p. 361-369, 1994.

Barros Silva PG1, Verde MEQL1, Brizeno LAC2, Wong DVT3, Lima Júnior RCP3, Sousa FB1, Mota MRL1, Alves APNN1. **Immune cell profile of dental pulp tissue treated with zoledronic acid.** *Int Endod J.* 2017 Nov;50(11):1067-1076.

BORSANI, Elisa et al. **Peripheral purinergic receptor modulation influences the trigeminal ganglia nitrooxidergic system in an experimental murine model of inflammatory orofacial pain.** *Journal of neuroscience research*, v. 88, n. 12, p. 2715-2726, 2010.

CONSOLARO I; CARDOSO LB; KINOSHITA AMO; FRANCISCHONE LA; SANTAMARIA JR M; FRACALLOSSI ACC; MALDONADO VB. **Reabsorção óssea à distância na movimentação ortodôntica: quando se inicia e o como ocorre a reorganização periodontal.** *Dental Press J. Orthod.* vol.16 no.3 Maringá May/June 2011

DAVE JH, VORA HH, TRIVEDI TI, GHOSH NR. **Nibrin expression in oral squamous cell carcinoma: association with clinicopathological parameters.** *J Cancer Met and treatment.* 2016

GONÇALVES, L. N. et al. **N-acetyl-β-D-glucosaminidase as an early biomarker of renal dysfunction due to occupational exposure to inorganic lead.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 44, n. 4, p. 241-247, 2008.

HU, L.; GUO, H.; LI, C.; XU, J.; FANG, W.; LONG, X. **A time-dependent degeneration manner of condyle in rat CFA-induced inflamed TMJ.** Am J Transl Res 2016;8(2):556-567.

KAIPATUR, Neelambar et al. **Impact of selective alveolar decortication on bisphosphonate burdened alveolar bone during orthodontic tooth movement.** Archives of oral biology, v. 60, n. 11, p. 1681-1689, 2015

KURITA, B. M. **Atividade anti-inflamatória e antirreabsortiva ósseas do ácido zoledrônico durante movimentação dentária induzida em ratos.** Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2017.

LÖFGREN, O. et al. **Opioids modulate the calcitonin gene-related peptide8–37-mediated hindpaw withdrawal latency increase in thermally injured rats.** Neuropeptides, v. 32, n. 2, p. 173-177, 1998.

LONG, Hu et al. **Periodontal CGRP contributes to orofacial pain following experimental tooth movement in rats.** Neuropeptides, v. 52, p. 31-37, 2015.

MUNARI, Lais Sant'ana. **Distribuição de tensões em um modelo tridimensional do primeiro pré-molar superior com esmalte anisotrópico e isotrópico: análise comparativa pelo Método de Elementos Finitos.** 2012.

MURSHID, Sakhr A. **The role of osteocytes during experimental orthodontic tooth movement: A review.** Archives of oral biology, v. 73, p. 25-33, 2017.

NAKANO, Yoko et al. **Interleukin-17 is involved in orthodontically induced inflammatory root resorption in dental pulp cells.** American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, v. 148, n. 2, p. 302-309, 2015.

NOREVALL, Lars Inge; FORSGREN, Sture; MATSSON, Lars. **Expression of neuropeptides (CGRP, substance P) during and after orthodontic tooth movement in the rat.** The European Journal of Orthodontics, v. 17, n. 4, p. 311-325, 1995.

POZOS-GUILLENE, Amaury. **Expression of substance P, calcitonin gene-related peptide, b-endorphin and methionine-enkephalin in human dental pulp tissue after orthodontic intrusion.** A pilot study.

PROCHAZKOVA, Michaela et al. **Activation of cyclin-dependent kinase 5 mediates orofacial mechanical hyperalgesia.** Molecular pain, v. 9, n. 1, p. 66, 2013.

TEN CATE, Jacob Martien. **Histologia oral: desenvolvimento, estrutura e função.** 7. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2008. 414 p.

TEUBNER, Sabine et al. **The Impact of Orthodontic Bands on the Marginal Periodontium of Maxillary First Molars: A Retrospective Cross-Sectional Radiographic Analysis.** The open dentistry journal, v. 12, p. 312, 2018.

YOO, Ji Hyun et al. **Effect of orthodontic forces on the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells.** Journal of Oral Science, p. 17-0310, 2018.

YU W, ZHANG Y, JIANG C, HE W, YI Y, WANG J. **Orthodontic treatment mediates dental pulp microenvironment via IL17A.** Arch Oral Biol. 2016 Jun;66:22-9.

Anexo I – parecer da Comissão Ética no Uso de Animais

CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE
CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS



Of. No. 006/19

Protocolo da CEUA: 006/19

Pesquisador Responsável: Prof. PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA

Título do Projeto: INFLUÊNCIA DE DIFERENTES FORÇAS DE MOVIMENTAÇÃO DENTÁRIA NO COMPORTAMENTO ANIMAL E EM PARAMETROS INFLAMATÓRIOS DA POLPA DENTÁRIA E DO GÂNGLIO TRIGEMINAL.

Levamos ao conhecimento de V. Sa que a Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA – IPADE considerou **APROVADO** o projeto supracitado na reunião do dia 26 (vinte e seis) de março de 2019.

Descrição do animal utilizado:

Espécie:	<input type="text" value="Rattus norvegicus"/>	Número Amostral:	<input type="text" value="80"/>
----------	--	------------------	---------------------------------

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE ao término do estudo, período máximo 26/3/2020.

Fortaleza, 26 de março de 2019.

Olga Vale Oliveira Machado
Coordenadora

CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE

Campus Benfica
Rua Princesa Isabel, 1920
60015-063 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3214.8770 | 3214.8771

Campus Dionísio Torres
Rua Iracem Bezerra, 630
60135-460 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3257.2020 | Fax: 85.3277.1762

Campus D. Luis
Av. Dom Luis, 911
60160-230 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3457.5300 | Fax: 85.3457.5374

Campus Parque Ecológico
Rua João Adolfo Gurgel, 133
60192-345 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3265.8100 | Fax: 85.3265.8110