



UNIVERSIDADE CHRISTUS
CURSO DE ODONTOLOGIA

LAÍS FERNANDES PONTES MENDONÇA

**INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE NAS ALTERAÇÕES
INFLAMATÓRIAS DA POLPA DENTAL DE RATAS SUBMETIDAS A
CLAREAMENTO DENTAL COM PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO**

FORTALEZA

2026

LAÍS FERNANDES PONTES MENDONÇA

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE NAS ALTERAÇÕES
INFLAMATÓRIAS DA POLPA DENTAL DE RATAS SUBMETIDAS A CLAREAMENTO
DENTAL COM PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO

Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia da
Universidade Christus, como requisito parcial para
para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva

FORTALEZA

2026

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)

M539i Mendonça, Laís Fernandes Pontes Mendonça.
INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE NAS
ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS DA POLPA DENTAL DE
RATAS SUBMETIDAS A CLAREAMENTO DENTAL COM
PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO / Laís Fernandes Pontes Mendonça
Mendonça. - 2026.
38 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Christus - Unichristus, Curso de Odontologia,
Fortaleza, 2026.
Orientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.

1. Clareamento dental. 2. Infiximabe. 3. Mediadores
inflamatórios. 4. Polpa dentária. I. Título.

LAÍS FERNANDES PONTES MENDONÇA

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE NAS ALTERAÇÕES
INFLAMATÓRIAS DA POLPA DENTAL DE RATAS SUBMETIDAS A CLAREAMENTO
DENTAL COM PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Odontologia da
Universidade Christus, como requisito
parcial para obtenção do título de
bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio
de Barros Silva

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva

Universidade Christus (UNICHRISTUS)

Profa. Dra. Dayrine Silveira de Paula

Universidade Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Antônio Ernando Carlos Ferreira Júnior

Universidade Christus (UNICHRISTUS)

Dedico este trabalho a Deus, por ter me abençoado e me concedido o privilégio de viver este momento. À minha família, por todo amor e apoio nessa caminhada; sem vocês, nada disso teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a **Deus**, por me permitir vivenciar esse momento, por ter abençoado a minha trajetória, por ter me sustentado e por ter feito muito além do que eu poderia imaginar, cuidando sempre de todos os detalhes. Ele cuidou de todos os detalhes, me dando força, coragem, fé e entusiasmo.

A minha mãe **Aline**, por ser meu porto seguro, meu ponto de paz, minha melhor amiga, por me amar tanto, por todo apoio e dedicação incondicional. Sempre acreditando em mim, me dando forças para continuar, por cada oração feita por mim e por sempre vibrar por cada conquista.

A minha avó, **Tereza**, por todo amor, dedicação e apoio. Um dos meus maiores exemplos e quem sempre acreditou e fez de tudo por mim.

Ao meu pai **Vander**, que sempre me incentivou e apoiou os meus sonhos. Agradeço por todo suporte e por sempre me apoiar e celebrar cada conquista minha desde sempre.

Ao meu avó **Araújo** (*in memoriam*), que sempre cuidou de mim e minha avó e faz muita falta em nossas vidas.

Ao meu namorado **Levi**, por todo amor, cuidado, por sempre estar ao meu lado em todas as fases da graduação, por me incentivar, inspirar e apoiar durante o processo.

A minha Irmã **Sophia**, por todo amor e parceria, por ser colo, incentivo, cuidado e por sempre estar comigo.

A minha tia **Elisângela**, minha prima **Raíssa** e meu tio **Fernandes** por serem o significado de família no sentido mais genuíno existente e por me apoiar e amar incondicionalmente.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva**, por todas as oportunidades ofertadas desde o segundo semestre, por ser um exemplo de professor e ser humano, por ter conduzido a orientação da maneira mais leve, por toda paciência, conhecimento passado e pela confiança depositada. Sua orientação me abriu muitas portas e me proporcionou um grande desenvolvimento acadêmico.

A minha dupla **Camila**, por dividir a trajetória comigo, sempre acreditando uma na outra, pela troca de conhecimentos, pelo apoio e por sempre me motivar a ser uma profissional de excelência e humana. Agradeço por toda a parceria, pela troca de experiências e confiança.

A minha primeira dupla da graduação **Mariana**, por tornar o processo mais leve, trazendo a alegria com o seu jeito de ser, pelo apoio e parceria de sempre.

A **Luana**, minha dupla de iniciação científica, por compartilhar tantos momentos juntas, tanto os difíceis quanto os felizes, por sempre oferecer apoio, colo, amor e por tornar o processo infinitamente mais feliz e mais leve.

Ao **Guilherme**, por ser um amigo leal e dividir a rotina, tornando o processo mais feliz e leve.

Aos meus **amigos de Iniciação científica** por toda troca de conhecimento, onde o apoio e amizade foram essenciais durante o processo, para a realização desta pesquisa e por formar a nossa tão amada liga **LARAT: Gladyson, André Luís, Yasmim, Patrícia e Jonas**.

A **Yohanna**, aluna de iniciação científica que contribuiu grandemente para a realização deste trabalho.

A todo o **corpo docente** da **Universidade Christus**, pela contribuição na minha formação acadêmica e pelas oportunidades ofertadas.

RESUMO

O clareamento dentário é um procedimento amplamente requisitado por pacientes que desejam melhorar a coloração das estruturas dentárias. O efeito clareador é promovido pelo uso de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), através da liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), que ao se difundirem nos tecidos dentários oxidam as moléculas pigmentadas mais complexas. No entanto, ao entrar em contato com os tecidos pulpare, as EROs são capazes de induzir estresse oxidativo e desencadear um processo inflamatório. A lesão pulpar ocorre imediatamente após o procedimento, e pode ser caracterizada por inflamação ou necrose durante os primeiros dias. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma das principais citocinas envolvidas nesse processo inflamatório. O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α , que possui a capacidade de impedir que o TNF- α se ligue ao seu receptor nas células. O objetivo desse estudo foi avaliar a influência do tratamento com infliximabe nas alterações inflamatórias da polpa dental de ratas submetidas a clareamento dental com peróxido de hidrogênio. Para isso, 72 ratas da linhagem Wistar foram divididas aleatoriamente em um grupo Sham onde receberam 0,1 ml / kg de solução salina, porém não foram submetidas ao clareamento, um grupo controle negativo onde receberam 0,1 ml / kg de solução salina 0,9% e um grupo teste onde receberam 0,1 ml / kg de solução salina 0,9% com 5mg/kg de infliximabe, ambos receberam a aplicação do gel clareador. Após 24h, 48h e 7d os animais foram eutanasiados e foi realizada a coleta das maxilas para processamento histológico e análise das polpas dentárias. Os dados foram expressos em média e erro padrão da média, submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk e analisados pelo teste ANOVA-2-way e ANOVA-1-way, seguido do pós-teste de Bonferroni ($p < 0,05$, Graph Pad Prism 5,0). Os resultados demonstraram que o clareamento dental com peróxido de hidrogênio promoveu alterações inflamatórias e vasculares na polpa dentária, associadas ao aumento da nocicepção 24h após o procedimento ($p=0,005$). O aumento de vasos ectásicos, presença de fibrina e redução do limiar nociceptivo sugerem participação do TNF- α na resposta inflamatória pulpar. O tratamento com infliximabe promoveu atenuação parcial dessas alterações, indicando possível efeito modulador sobre a inflamação e a hipersensibilidade induzidas pelo clareamento dental ($p=0,008$). Esses achados contribuem para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na sensibilidade pós-clareamento.

Palavras-Chaves (Descritores DeCS):

clareamento dental; infliximabe; mediadores inflamatórios; polpa dentária.

ABSTRACT

Tooth whitening is a highly sought-after aesthetic procedure among patients seeking to improve tooth color. The whitening effect is achieved through the use of hydrogen peroxide (H₂O₂), which releases reactive oxygen species (ROS) that diffuse through dental tissues and oxidize complex pigmented molecules. However, when ROS reach the pulp tissue, they may induce oxidative stress and trigger an inflammatory response. Pulp damage occurs immediately after the procedure and may be characterized by tissue injury or necrosis during the first few days. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is one of the main cytokines involved in this inflammatory process. Infliximab is a chimeric monoclonal anti-TNF- α antibody capable of preventing TNF- α from binding to its cellular receptor. The aim of this study was to evaluate the influence of infliximab treatment on inflammatory changes in the dental pulp of rats subjected to tooth whitening with hydrogen peroxide. A total of 72 Wistar rats were randomly assigned to three groups: a Sham group, which received 0.1 mL/kg of saline solution and was not subjected to tooth whitening; a negative control group, which received 0.1 mL/kg of 0.9% saline solution and underwent whitening treatment; and a test group, which received 5 mg/kg of infliximab diluted in 0.9% saline solution before the whitening procedure. After 24 h, 48 h, and 7 days, the animals were euthanized, and the maxillae were collected for histological processing and analysis of the dental pulp. Data were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM), submitted to the Shapiro–Wilk normality test, and analyzed using two-way ANOVA or one-way ANOVA followed by Bonferroni’s post hoc test ($p < 0.05$; GraphPad Prism 5.0). The results demonstrated that tooth whitening with hydrogen peroxide promoted inflammatory and vascular changes in the dental pulp, associated with increased nociception 24 hours after the procedure ($p=0,005$). The increase in ectatic vessels, presence of fibrin, and reduction in nociceptive thresholds suggest the involvement of TNF- α in the pulpal inflammatory response. Treatment with infliximab partially attenuated these alterations, suggesting a modulatory effect on inflammation and hypersensitivity induced by tooth whitening ($p=0,008$). These findings contribute to a better understanding of the mechanisms involved in post-whitening sensitivity.

Keywords (DeCS):

tooth bleaching; infliximab; inflammation mediators; dental pulp.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Aplicação da barreira gengival nos molares superiores	21
Figura 2 – Análise da área total da polpa dentária	25
Figura 3 – Análise da área média de vasos sanguíneos	26
Figura 4 – Análise do percentual da área da polpa preenchida por vasos sanguíneos	27
Figura 5 – Análise do percentual de vasos ectásicos presentes na polpa dentária	28
Figura 6 – Análise do percentual de vasos com fibrina presentes na polpa dentária	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Divisão dos grupos experimentais	20
Tabela 2 - Análise de comportamento e nocicepção	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
CEUA	Comissão Ética no Uso de Animais
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
EDTA	Ácido etileno diamino-tetraacético
HE	Hematoxilina e Eosina
IL-1	Interleucina-1 Beta (Interleukin-1 Beta)
IL-6	Interleucina-6 (Interleukin-6)
IL-17	Interleucina-17 (Interleukin-17)
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-Alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Clareamento Dentário	15
3.2 Inflamação da polpa dentária pós clareamento.....	16
3.3 TNF alfa	17
3.4 Infiximabe	17
4 MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1 Animais, cálculo amostral e princípios éticos	19
4.2 Grupos experimentais.....	19
4.3 Protocolo experimental	20
4.4 Estudo de comportamento e ensaio de nocicepção	21
4.5 Processamento histológico e análise das polpas dentárias	22
4.6 Análise estatística	23
5 RESULTADOS	24
5.1 Análise de comportamento e nocicepção.....	24
5.2 Área total da polpa dentária.....	25
5.3 Área média de vasos sanguíneos.....	25
5.4 Percentual da área da polpa preenchida por vasos sanguíneos.....	26
5.5 Percentual de vasos ectásicos presentes na polpa dentária.....	27
5.6 Percentual de vasos com fibrina presentes na polpa dentária.....	28
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO A	44

1 INTRODUÇÃO

Atualmente tem havido um aumento significativo na busca por procedimentos estéticos dentários, caracterizando em uma demanda crescente de pacientes que têm como objetivo obter um sorriso esteticamente satisfatório e harmônico. A insatisfação com a aparência e a coloração dos dentes é bastante relatada por pacientes em consultórios odontológicos. Para solucionar tal queixa, o clareamento dental se tornou um tratamento amplamente requisitado por apresentar abordagem conservadora, de baixo custo e capaz de atingir resultados satisfatórios em um curto período de tempo (Silva *et al.*, 2021; Alkahtani *et al.*, 2020). Esse procedimento pode ser realizado de forma caseira ou em consultório sob a supervisão do cirurgião-dentista.

A combinação das duas técnicas é um protocolo bastante utilizado como tratamento para atingir uma coloração dentária satisfatória. As espécies reativas de oxigênio (EROs) são responsáveis por promover a aparência dentária mais clara por meio do processo de oxirredução das moléculas pigmentadas complexas presentes nas estruturas dentárias (Calheiros *et al.*, 2017). No entanto, as EROs também irão agir nos tecidos pulpaes, induzindo um estresse oxidativo e desencadeando um processo inflamatório agudo e ocasionando clinicamente em uma sintomatologia dolorosa aguda, relatada na literatura como sensibilidade dentinária (Martini *et al.*, 2020).

Durante o processo inflamatório pós clareamento dental, é evidente a participação de mediadores inflamatórios, dentre eles, o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), uma citocina que atua no início da cascata inflamatória e que desempenha um importante papel na fase aguda e na dor inflamatória. O Infleximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino anti-TNF- α utilizado em tratamentos imunossupressores (Abdelhamid *et al.*, 2020). A administração desse fármaco altamente específico pode ajudar na compreensão da influência dessa citocina no processo inflamatório mediada por peróxido de hidrogênio após clareamento dental em ratos.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a influência do tratamento com infliximabe nas alterações inflamatórias da polpa dental de ratas submetidas a clareamento dental com peróxido de hidrogênio.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a influência do clareamento dental com peróxido de hidrogênio e do tratamento com infliximabe em parâmetros vasculares histomorfométricos da polpa dentária de ratas.
- Avaliar a influência do clareamento dental com peróxido de hidrogênio e do tratamento com infliximabe no perfil nociceptivo e em aspectos comportamentais de ratas.
- Avaliar a influência do clareamento dental com peróxido de hidrogênio e do tratamento com Infiximabe na variação de peso em ratas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Clareamento dentário

O clareamento dental pode ser realizado em consultório odontológico ou de forma caseira. Comumente, a combinação de ambas as técnicas é uma medida escolhida por dentistas, tencionando atingir uma eficácia maior do procedimento. Para a realização do clareamento, utiliza-se principalmente o Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) e o Peróxido de Carbamida como agentes clareadores. Normalmente, os agentes clareadores de baixas concentrações são administrados diariamente por algumas semanas, enquanto o Peróxido de Hidrogênio e o Peróxido de Carbamida em maiores concentrações são administrados em consultório sob a supervisão de um profissional, durante um período de tempo mais curto (Moreira *et al.*, 2016; Ferreti *et al.*, 2021).

Ao entrar em contato com as estruturas dentárias, as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) provenientes da degradação dos agentes clareadores são responsáveis por causar um efeito clareador. Os radicais livres se difundem através de esmalte e dentina, promovendo a oxidação das moléculas pigmentadas mais complexas, capazes de absorver luz, e sua transformação em moléculas menores que absorvem mais luz. À medida que as moléculas pigmentadas são quebradas e os fragmentos se dispersam, a luz que incide nos dentes é mais bem refletida, resultando em uma aparência dentária mais clara (Calheiros *et al.*, 2017).

No entanto, ao penetrar a estrutura dentária, a ação dos radicais livres não se limita somente ao esmalte e a dentina. Quando em contato com os prolongamentos dos odontoblastos, as EROs causam dano direto a essas extensões celular e se difundem rapidamente, atingindo a câmara pulpar, sendo capazes de interagir com a polpa dentária. Dessa forma, as EROs se tornam tóxicas para as células do tecido pulpar, dependendo da concentração, induzem estresse oxidativo através de um desequilíbrio entre a quantidade de espécies reativas de oxigênio e de antioxidantes endógenos e exógenos, promovem a redução da viabilidade das células atingidas, degradação da matriz extracelular, danos à membrana plasmática e ativação de enzimas proteolíticas (De Paula *et al.*, 2018; Moreira *et al.*, 2016). Outro fato que ocorre durante esse processo, é a liberação de trifosfato de adenosina, neuropeptídeos, substância P33 e prostaglandinas, mediadores inflamatórios responsáveis por excitar ou sensibilizar os nociceptores, desencadeando assim, reações inflamatórias e gerando no paciente uma sintomatologia dolorosa aguda, a sensibilidade dentinária, condição essa que vem a ser um grande fator contribuinte para a desistência do tratamento de clareamento (Martini *et al.*, 2020).

Como consequência clínica mais comum do clareamento de consultório realizado com Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) em altas concentrações, é relatada a incidência de sensibilidade dentária, que pode variar quanto ao grau e ocorrência. Existe uma variação quanto ao risco da incidência da sensibilidade dentária após o clareamento de consultório, sendo relatada em cerca de 67%-87% dos pacientes submetidos ao procedimento. Outro fator que também pode influenciar no grau de sensibilidade dentária, são as particularidades das estruturas dentais de cada paciente, quanto mais delgada a espessura de esmalte e dentina, maior será a possibilidade de desenvolvimento de uma hipersensibilidade mais intensa e a apresentação de danos mais graves nos tecidos pulpare (Moosavi *et al.*, 2016).

Assim, têm surgido na literatura grandes propostas terapêuticas para atuar na prevenção e na redução da sensibilidade dentária associada aos procedimentos de clareamento, atuando na transmissão neuronal dos estímulos dolorosos e na resposta inflamatória pulpar, como a administração de drogas orais, como analgésicos, antiinflamatórios não esteróides, antioxidantes, corticóides e opióides (Moosavi *et al.*, 2016; Martini *et al.*, 2020; De Paula *et al.*, 2018; Costa *et al.*, 2025).

3.2. Inflamação da polpa dentária pós clareamento

As alterações inflamatórias presentes nos tecidos pulpare após a exposição ao H_2O_2 acontecem devido à capacidade das espécies reativas de oxigênio interagirem com a polpa dental, deste modo, levando ao surgimento de danos (Silva *et al.*, 2022). A lesão pulpar ocorre imediatamente após o procedimento, e pode ser caracterizada por inflamação ou necrose durante os primeiros dias (Paula *et al.*, 2018). Há participação de algumas citocinas no processo inflamatório dos tecidos pulpare submetidos ao procedimento de clareamento, sendo estas principalmente, fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$) e, por conseguinte, interleucinas como interleucina (IL)-6 e IL-1 β (Benetti *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2022).

Benetti *et al.*, 2018 em um estudo histológico observou aumento na imunexpressão das citocinas pró-inflamatórias $TNF-\alpha$, IL-6 e IL-17 no tecido pulpar de ratos Wistar após clareamento dental. Os animais foram divididos em grupos controle, onde os animais foram expostos ao gel placebo, e grupo clareamento com H_2O_2 a 35%. Enquanto o grupo controle apresentou tecido pulpar íntegro e com camadas celulares organizadas, ausência de inflamação na região de cornos pulpare e baixa imunexpressão para $TNF-\alpha$, IL-6 e IL-17, o grupo submetido ao

clareamento apresentou áreas de necrose na região de cornos pulpares e forte imunexpressão para TNF- α e moderada para IL-6 e IL-17 (Benetti *et al.*, 2018).

3.3. Fator de Necrose Tumoral Alfa

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) é uma citocina que desempenha um importante papel no processo inflamatório. O TNF- α é um mediador inflamatório presente no início da cascata de inflamação. É uma das primeiras citocinas a serem produzidas na resposta inflamatória e uma das mais importantes atuantes nas reações de fase aguda. Essa proteína é capaz de induzir a produção de outras citocinas, como a IL-6, além de causar vasodilatação e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos. A superexpressão de TNF- α , quando presente em neurônios sensoriais, pode ocasionar em uma sensibilização inflamatória, possuindo assim, estreita relação com o processo de dor neuropática trigeminal, aumentando a possibilidade de comprometimento do TNF- α na sensibilidade pós clareamento com peróxido de hidrogênio (Benetti *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2019).

Além de induzir aumento na permeabilidade vascular na câmara pulpar e contribuir para o aumento de edema, gerando uma pressão intrapulpar acentuada e conseqüentemente, o TNF- α favorece o processo inflamatório dos tecidos pulpares, levando a manifestação de sintomas clínicos (Benetti *et al.*, 2018). Outras citocinas como IL-17, IL-1 β , IL-23 também podem estar presente em tecido pulpar inflamado de dentes expostos ao peróxido de hidrogênio podendo desempenhar um papel crítico nos processos inflamatórios. (Silva *et al.*, 2022).

3.4 Infiximabe

Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas produzidas para atuar contra um antígeno específico, possuindo a capacidade de se ligar ao alvo. Essas proteínas podem agir de diversas formas. O infiximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino anti-TNF- α utilizado em tratamentos imunossupressores. Possuem uma constante IgG1 humana e uma porção derivada de camundongo. Os efeitos adversos dos bloqueadores do TNF- α incluem aumento do risco de infecções, eventos autoimunes e eventos alérgicos. O infiximabe é administrado clinicamente por via endovenosa, não sendo efetiva a sua administração via oral, pela capacidade do sistema

digestivo degradar o fármaco (Abdelhamid *et al.*, 2020; Barbosa *et al.*, 2008; Mascheretti *et al.*, 2002).

Inicialmente em 1988, o uso do infliximabe foi aprovado para o tratamento da doença de Crohn, sendo posteriormente aprovado o seu uso em outras indicações imunológicas, como artrite reumatoide, artrite psoriática, psoríase em placas e colite ulcerativa. É caracterizado por possuir alto peso molecular e baixa lipofilicidade. A molécula é composta por duas cadeias leves e dois polipeptídeos de cadeia pesada ligados entre si por ligações covalentes (Xie *et al.*, 2013; Eissner *et al.*, 2000; Frideriki Poutoglidou *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2019).

Os anticorpos monoclonais contra TNF- α agem por meio da sua capacidade de se ligar aos receptores de TNF- α , produzindo uma sinalização reversa através do ligante ancorado na membrana, ele funciona impedindo que o TNF- α se ligue ao seu receptor na célula, podendo induzir a supressão da citocina e apoptose celular, ou pela inibição da ligação a jusante do TNF transmembrana aos receptores de TNF (Abdelhamid *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2013). Dessa forma, o uso desse fármaco altamente específico pode ajudar na compreensão do papel dessa citocina na inflamação mediada por peróxido de hidrogênio após clareamento dental em ratos e guiar o clareamento dentário em pacientes com doenças autoimunes usuárias de tratamentos anti-TNF- α .

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais, cálculo amostral e princípios éticos

Este estudo foi iniciado após aceitação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEUA) com protocolo 004/24 (ANEXO I) da Universidade Christus e foi realizado de acordo com os Princípios Éticos para Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Devido às mulheres serem as mais predispostas à dor na região oral e maxilofacial (Palmeira *et al.*, 2011), foram utilizadas ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) adultas (2–3 meses) (*Rattus norvegicus*) (180–200 g). Os animais foram acondicionados em caixas de polipropileno alojadas (n = 4 / caixa) sob condições de temperatura controlada (20 - 25°C) com ciclo claro / escuro de 12h / 12h e comida e água estavam disponíveis ad libitum.

Baseado em estudo anterior (Freitas *et al.*, 2022), que mostrou redução da migração de neutrófilos em ratos com úlceras traumáticas orais tratados com Infliximabe ($54,3 \pm 31,3$ versus $20,0 \pm 6,4$ neutrófilos / mg de tecido), foram utilizados oito animais por grupo para rejeitar a hipótese nula com um nível de potência de 90% e um nível de confiança de 95% (teste t de Student).

4.2 Grupos experimentais

Os animais foram divididos aleatoriamente em três grupos experimentais. Um grupo Sham, cujos animais receberam 0,1 ml / kg de solução salina 0,9% por via subcutânea em dose única imediatamente antes do clareamento dentário. Esses animais foram submetidos a anestesia, barreira gengival, mas não foram submetidos a aplicação do gel clareador.

Um grupo controle negativo, cujos animais receberam 0,1 ml / kg de solução salina 0,9% por via subcutânea em dose única imediatamente antes do protocolo experimental. Esses animais foram submetidos a anestesia, barreira gengival e foram submetidos a aplicação do gel clareador.

E um grupo teste cujos animais receberam 0,1 ml / kg de solução salina 0,9% com 5 mg/kg de Infliximabe (Remicade®) por via subcutânea em dose única imediatamente (Freitas *et al.*, 2022). Esses animais foram submetidos a anestesia, barreira gengival e a aplicação do gel clareador.

Cada grupo contou com três momentos de eutanásia, após 24h e 48h para análise histológica das polpas dentárias e o grupo eutanasiado após sete dias foi submetido a análise comportamental e estudo de nocicepção.

4.3 Protocolo experimental

Foi utilizado o protocolo de clareamento dentário proposto por SILVA-COSTA *et al.* (2018) que consiste em, inicialmente, anestésiar os animais com xilazina (20 mg/kg) e quetamina (80 mg/kg). Após anestesia uma barreira gengival foi aplicada nos molares superiores dos animais (Figura 1) (FGM Dentscare LTDA, Joinville, SC, Brazil) para aplicação do gel clareador de H₂O₂ 38% Opalescence Boost (Ultradent Products Inc., South Jordan, UT, USA) nos dentes isolados (0,02 ml por dente) por 15 minutos bilateralmente (hemiarquadas direita e esquerda). Os animais do grupo controle negativo também foram anestesiados e submetidos a abertura bucal e barreira gengival, mas não foram submetidos ao gel clareador. Os animais foram acompanhados até o retorno da anestesia.

Após 24h, 48h e 7d os animais foram eutanasiados por sobredose anestésica de xilazina (50 mg/kg) e quetamina (150 mg/kg) e foram coletadas as maxilas para fixação em formol neutro 10% e processamento histológico.

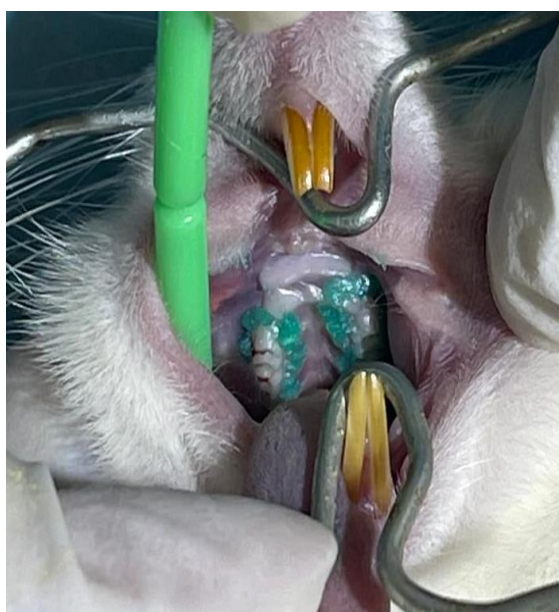


Figura 1 – Aplicação da barreira gengival nos molares superiores.

Fonte: Imagem produzida pela autora do trabalho (2024).

4.4 Estudo de comportamento e ensaio de nociceção

Os eutanasiados após 7 dias foram usados para estudo comportamental. Os animais foram condicionados individualmente em sala escura com luz vermelha em caixa de polipropileno para armazenamento de camundongos. Após 5 minutos em quarto escuro, os animais foram

observados por mais 5 minutos (cronometrados) e foram contados o número de mordidas e a quantidade de vezes que arranharam/coçaram as vibrissas. O mesmo protocolo foi repetido diariamente pelo mesmo pesquisador até a eutanásia. Os animais foram pesados diariamente para avaliar sua variação de massa corporal.

Adicionalmente, durante contagem do número de mordidas e coçadas, um auxiliar utilizou a escala de Grimace para classificar o nível de dor e sofrimento, estabelecendo através de uma escala os escores de dor e sofrimento dos animais, de 0 (nenhuma dor / sofrimento) a 1 (dor / sofrimento leve) e 2 (dor / sofrimento acentuado) para aperto orbital, protuberância do nariz, protuberância da bochecha, posição da orelha e mudança do bigode para ratos. A soma dos escores de cada animal (0-10) foi a unidade amostral (Silva *et al.*, 2019).

Após análise de comportamento, foi realizado o ensaio de nocicepção, usando filamentos de fibra de Von Frey de um analgesímetro digital (Bronther®). O analgesímetro digital utilizado apresenta capacidade do transdutor: 0,1 até 1000 gramas (aprox. 1 mN até 10 N), resolução de 2 mV/V, tempo de reação entre 1mseg - 150 mseg, faixa de temperatura: 10-60°C. Um único operador, previamente calibrado, apoiou o animal na palma da mão até que o animal estivesse acomodado e condicionado e, em seguida, pressionou-se com o filamento de Von Frey a região massetéica do animal. Esse processo foi repetido três vezes em cada lado do animal (primeiro lado direito, depois lado esquerdo). O teste mediu, em Newton, a força que o animal suporta até desenvolver o mecanismo de escape. Este teste foi realizado três dias antes do protocolo experimental para condicionamento do animal, sendo realizado diariamente, até o dia da eutanásia. A média das triplicatas dos lados direito e esquerdo foi usada como unidade amostral (SILVA *et al.*, 2020).

4.5. Processamento histológico e análise das polpas dentárias

Após a fixação as maxilas foram descalcificadas em ácido etileno diamino-tetraacético (EDTA) 10% ph 7,4 por 30-60 dias e foram desidratadas usando em série alcoólica graduada, diafanizados com xilol e impregnados com parafina. As amostras foram colocadas em moldes à temperatura ambiente e cortadas em seções de 3µm de espessura, coradas com hematoxilina e eosina (HE).

As polpas dentárias de todos os dentes foram escaneadas por um scanner de lâminas Motic e as imagens foram exportadas para o software Qupath no qual foram mensurados a área total da polpa dentária em um aumento de 5x, e, em um aumento de 400x, a área de cada vaso sanguíneo

(μm^2) para calcular o número de vasos sanguíneos na polpa dentária (n), a área média de cada vaso sanguíneo (μm^2) e a porcentagem de polpa dentária preenchida por vasos sanguíneos (%). Os vasos ainda foram categorizados em sem alterações histológicas ou com ectasia ou com fibrina no interior para cálculo da porcentagem de vasos sanguíneos ectásicos presentes na polpa dentária (%) e a porcentagem de vasos sanguíneos que exibiram fibrina em seu interior (%) (WEIDNER *et al.*, 1991).

4.6 Análise estatística

Os dados foram expressos em média e erro padrão da média, submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk e analisados pelo teste ANOVA-2-way para medidas repetidas (estudo comportamental) e ANOVA-1-way para medições independentes (análise histológica), seguido pelo-pós teste de Bonferroni ($p < 0,05$, Graph Pad Prism 5,0).

5 RESULTADOS

5.1 Análise de comportamento e nociceção

Após 24h da realização do clareamento dental, foi possível observados que os animais tratados com solução salina apresentaram uma redução significativa na nociceção em relação ao grupo sham. Os animais tratados com infliximabe apresentaram retorno dos valores aos parâmetros de normalidade ($p=0,005$). Nos demais dias analisados, não houve diferença significativa na nociceção entre os três grupos de estudo (Tabela 1).

Tabela 1 Análise de comportamento e nociceção de animais submetidos a modelo experimental de clareamento dental com peróxido de hidrogênio e tratamento com infliximabe.

	Tempo (Dias)							p-Valor
	1	2	3	4	5	6	7	
Von Frey (N)								
Sham	122.67±5.51	120.87±8.45	126.44±13.60	105.08±6.04	116.50±8.17	127.92±11.25	153.51±13.51	0,005
DB+Saline	83.66±8.86*	143.10±10.02	151.21±10.81	118.71±5.59	132.88±11.44	147.04±18.61	176.45±22.33	
DB+Inf	129.86±9.38	108.64±3.14	152.78±8.67	119.67±4.95	131.28±3.94	142.90±5.83	171.48±7.00	
Peso (%)								
Sham	102.92±0.70	100.80±0.53	101.06±0.77	103.06±0.67	102.56±0.50	102.06±0.66	106.25±0.58	0,011
DB+Saline	98.59±0.76*	98.58±1.22*	98.04±1.63*	100.79±0.98	101.46±0.94	102.12±1.01	105.04±0.94	
DB+Inf	100.27±0.27	102.13±1.67	100.21±0.88	100.56±0.69	101.26±0.60	102.11±0.57	108.32±1.96	
Mordidas (n)								
Sham	59.00±31.02	26.50±17.31	37.25±21.15	54.50±28.34	95.75±33.94	116.13±42.39	108.88±34.37	0,160
DB+Saline	65.13±30.74	54.13±31.99	64.13±31.69	52.88±33.30	35.13±15.77	17.00±10.74	13.50±8.58	
DB+Inf	57.88±26.17	61.88±25.91	23.50±14.55	62.50±35.38	66.25±25.03	69.75±44.61	55.75±35.68	
Coçadas (n)								
Sham	20.88±10.36	16.00±7.39	11.63±9.96	27.63±7.29	23.13±6.67	18.00±10.42	14.38±8.32	0,974
DB+Saline	21.38±8.80	15.25±6.69	14.63±11.27	12.25±7.64	20.00±4.86	27.00±6.55	21.63±5.24	
DB+Inf	1600±8.38	18.88±9.40	16.13±8.76	31.38±18.55	28.13±10.86	24.50±9.64	19.63±7.67	

* $p<0,05$ versus demais grupos no mesmo dia, teste ANOVA-2-way para medidas repetidas (média±EPM).

Em relação à massa corpórea, foi possível observar que nos dias um a tres após o clareamento dental, o grupo tratado com clareamento e solução salina apresentou redução do ganho médio de massa corpórea comparado ao grupo sham. Os animais tratados com infliximabe

apresentaram aumento significativo deste parâmetro em relação ao grupo salina nesses três dias. Nos demais dias não houveram variações significativas entre os grupos ($p=0,0011$) (Tabela 1).

Quanto ao número de mordidas ($p=0,160$) e o número de coçadas ($p=0,974$), os grupos estudados não apresentaram diferenças significativas em nenhum dos dias avaliados (Tabela 1). Quanto à análise do nível de dor e sofrimento utilizando a escala de Grimace, nenhum dos animais apresentou escores de Grimace superiores a 0 em nenhum dos dias avaliados.

5.2 Área total da polpa dentária

Quanto à análise da área total da polpa dentária, não houve diferença estatisticamente significativa nesse parâmetro nos grupos de animais submetidos a clareamento tratados ou não com Inffliximabe após 24h ($p=0,582$) e 48h ($p=0,219$) da realização do clareamento dental (Figura 2).

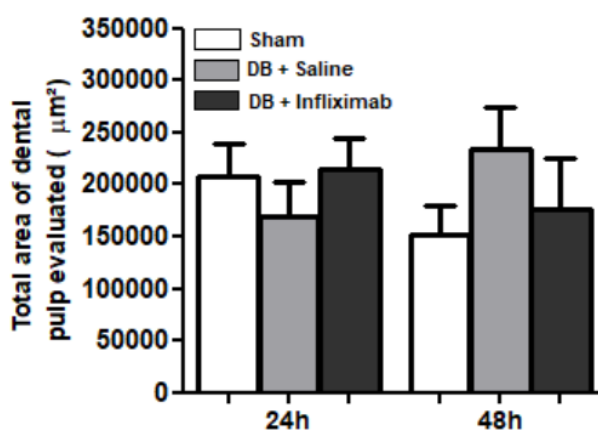


Figura 2: Influência do tratamento com infliximabe na histomorfometria da área total da polpa dentária de animais submetidos a modelo experimental de clareamento dental com peróxido de hidrogênio. * $p<0,05$ vs Sham; † $p<0,05$ vs. Saline; ANOVA-2-way/bonferroni (média±EPM).

5.3 Área média de vasos sanguíneos

Em relação à análise da área média dos vasos, pode-se perceber que após 24h da realização do clareamento dentário, o grupo salina ($549,30\pm 53,04 \mu\text{m}^2$) e infliximabe ($547,20\pm 56,32 \mu\text{m}^2$) apresentaram um aumento na área média dos vasos sanguíneos quando comparados ao grupo sham ($547,2\pm 56,32 \mu\text{m}^2$) ($p=0,0018$).

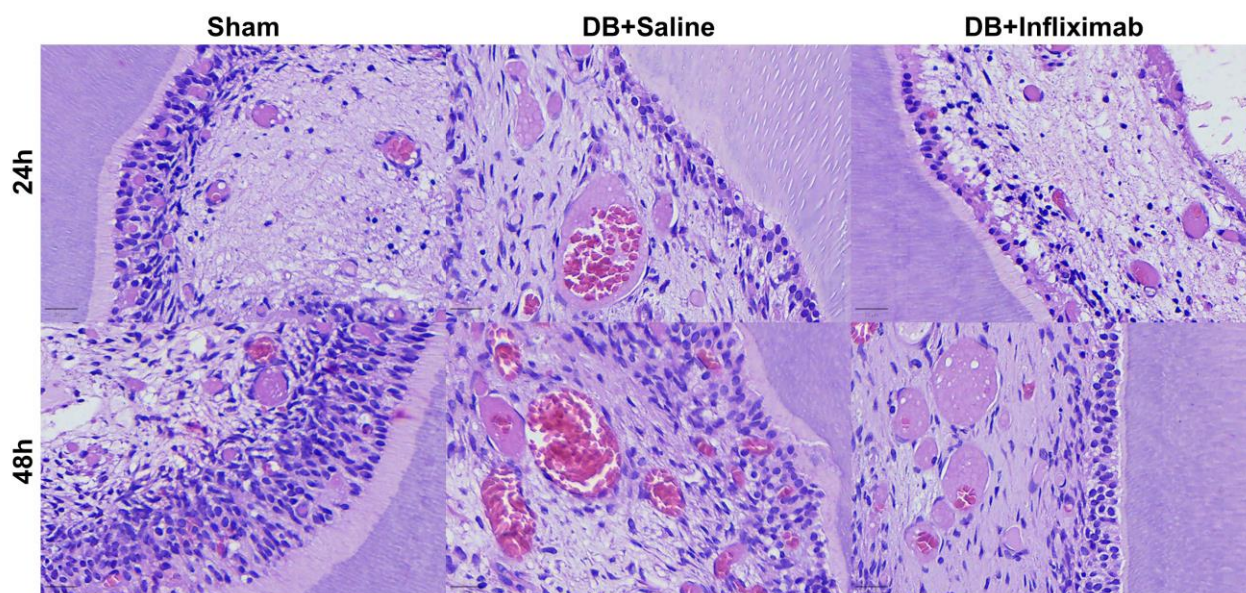


Figura 3: Perfil histológico da total da polpa dentária de animais submetidos a modelo experimental de clareamento dental com peróxido de hidrogênio. HE = hematoxilina eosina; 400x. Barra = 20 μm .

Após 48h ($p=0,014$) os animais tratados com salina ($519,0\pm 72,62 \mu\text{m}^2$) permaneceram apresentando um aumento da área média dos vasos comparado ao grupo sham ($394,60\pm 25,98 \mu\text{m}^2$) enquanto que o grupo tratado com infliximabe reduziu significativamente esse parâmetro ($363,2\pm 71,43 \mu\text{m}^2$) ($p=0,014$) (Figura 3).

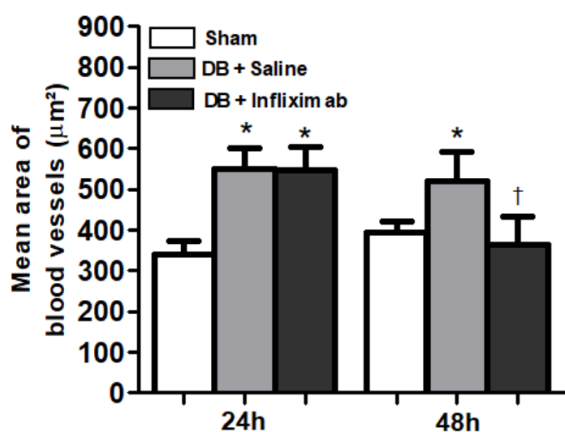


Figura 4: Influência do tratamento com infliximabe na histomorfometria dos vasos sanguíneos da polpa dentária de animais submetidos a modelo experimental de clareamento dental com peróxido de hidrogênio.

* $p < 0,05$ vs Sham; † $p < 0,05$ vs. Saline; ANOVA-2-way/bonferroni (média \pm EPM).

5.4 Percentual da área da polpa preenchida por vasos sanguíneos

Em relação ao percentual da área polpa preenchida por vasos sanguíneos, após 24h da realização do clareamento dental, o grupo salina ($21,59 \pm 3,10\%$) apresentou um aumento significativo do percentual da área de polpa preenchida por vasos sanguíneos em comparação ao grupo Sham ($10,27 \pm 1,07\%$) ($p=0,003$) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos salina e infliximabe ($16,78 \pm 2,63\%$). Após 48h, os animais submetidos ao clareamento e tratados com solução salina ($21,62 \pm 3,07\%$) apresentaram um aumento médio do parâmetro estudado em comparação ao grupo sham ($12,80 \pm 0,97\%$) e o tratamento com infliximabe ($11,03 \pm 2,45\%$) reverteu significativamente esse parâmetro ($p=0,008$) (Figura 4).

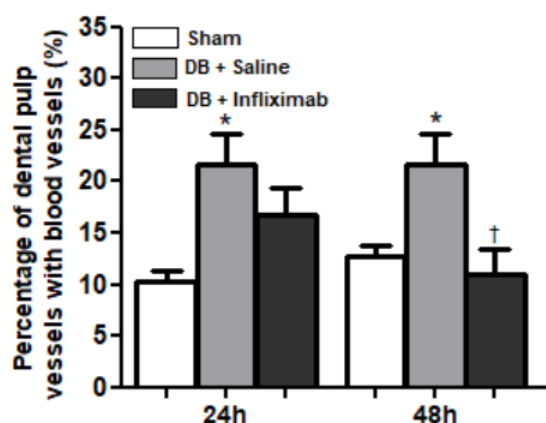


Figura 4: Influência do tratamento com infliximabe na histomorfometria do percentual da área polpa preenchida por vasos sanguíneos de animais submetidos a modelo experimental de clareamento dental com peróxido de hidrogênio.

* $p < 0,05$ vs Sham; † $p < 0,05$ vs. Saline; ANOVA-2-way/bonferroni (média±EPM).

5.5 Percentual de vasos ectásicos presentes na polpa dentária

Quanto a análise do percentual de vasos ectásicos presentes na polpa dentária dos animais após o clareamento dental, pode-se observar que após 24h houve um aumento significativo do percentual médio de vasos ectásicos do grupo submetido ao clareamento e tratado com solução salina ($34,99 \pm 2,33\%$) comparado com o grupo sham ($16,26 \pm 2,04\%$) e o grupo tratado com infliximabe ($23,76 \pm 2,01\%$) reduziu parcial e significativamente esses valores ($p < 0,001$).

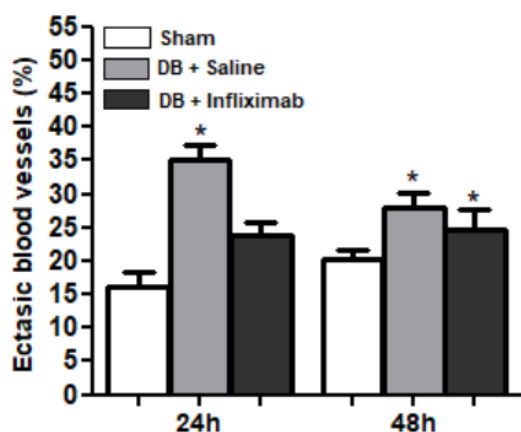


Figura 5: Influência do tratamento com infliximabe na histomorfometria do percentual de vasos ectásicos presentes na polpa dentária de animais submetidos a modelo experimental de clareamento dental com peróxido de hidrogênio.

* $p < 0,05$ vs Sham; † $p < 0,05$ vs. Saline; ANOVA-2-way/bonferroni (média±EPM).

Após 48h ambos os grupos apresentaram redução desse parâmetro, mas ainda assim, tanto o grupo tratado com salina ($28,06 \pm 2,15\%$) quanto o grupo tratado com infliximabe ($24,78 \pm 2,93\%$) apresentaram valores médios mais altos que o grupo sham ($20,14 \pm 1,48\%$) ($p=0,007$) (Figura 5).

5.6 Percentual de vasos com fibrina presentes na polpa dentária

Por fim, quanto à análise do percentual de vasos exibindo fibrina em seu interior presentes na polpa dentária dos animais após o clareamento dental, não foi observado diferença significativamente estatística após 24h ($p=0,082$).

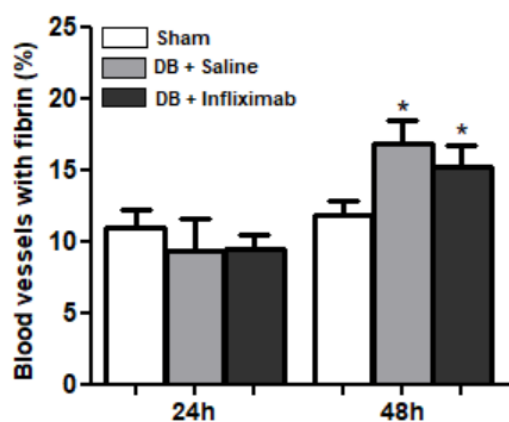


Figura 6: Influência do tratamento com infliximabe na histomorfometria do percentual de vasos com fibrina presentes na polpa dentária de animais submetidos a modelo experimental de clareamento dental com peróxido de hidrogênio. *p<0,05 vs Sham; †p<0,05 vs. Saline; ANOVA-2-way/bonferroni (média±EPM).

Após 48h do clareamento dental tanto o grupo tratado com clareamento (16,88±1,57%) tanto o grupo tratado com infliximabe (15,19±1,55%) mantiveram valores significativamente mais altos quando comparado ao grupo sham (11,82±1,07%) (p=0,002) (Figura 6).

6 DISCUSSÃO

Após o clareamento dental com H_2O_2 , foi possível observar que a presença de importantes alterações vasculares e inflamatórias na polpa dentária é dependente da expressão de TNF- α visto que o tratamento com o anti-TNF- α infliximabe reverteu total ou parcialmente esse processo. Estudos prévios descrevem que a sensibilidade dentária após o clareamento dental é fortemente relacionada com difusão dos agentes clareadores pelas estruturas dentárias e dano promovido pelas EROs. Apesar da distância da dentina para a câmara pulpar, essas moléculas são capazes de promover um estresse oxidativo e desencadear um processo inflamatório (SOARES *et al.*, 2022).

As EROs desempenham um papel importante na fase inicial da inflamação após o clareamento dental. Isso ocorre pela sua capacidade de interagir com as células pulares e promover danos (LLENA *et al.*, 2018). Gallinari *et al.* (2019) descrevem em seu estudo que os danos celulares na polpa dentária podem estimular a liberação de mediadores com prostaglandinas, histamina e bradicinina, que causam um aumento na permeabilidade vascular e vasodilatação.

Benetti *et al.*, 2018 em um estudo histológico prévio, descreveu que protocolos de clareamento com agentes clareadores em altas concentrações, como a utilização de H_2O_2 a 35%, induzem inflamação moderada a severa, áreas de necrose e aumento da liberação de mediadores pró-inflamatórios na polpa dentária de ratos submetidos a clareamento dental (Benetti *et al.*, 2018). Dentre os parâmetros analisados foi observado um aumento na área média dos vasos sanguíneos, aumento da porcentagem de vasos sanguíneos, aumento de vasos ectásicos presentes na polpa e vasos contendo fibrina em seu interior, principalmente nos grupos submetidos ao clareamento e tratados com solução salina.

A vasodilatação é um dos sinais da presença de inflamação aguda, ocorre com o aumento do fluxo sanguíneo em direção ao sítio afetado, como resposta a agressão sofrida (ZUBAIR; BURNS, 2024). Interessantemente, o bloqueio do TNF- α foi capaz de atenuar parcialmente as alterações vasculares da polpa. Em um estudo desenvolvido utilizando um modelo experimental com ratos Wistar, onde os animais foram submetidos a realização do clareamento com H_2O_2 a 35%, foi observado aumento na imunoexpressão de TNF- α , no tecido pulpar quando comparado ao grupo controle tratado com solução salina (CINTRA *et al.*, 2018). Esses achados corroboram os nossos resultados, onde evidenciamos o seu papel importante na inflamação após clareamento dental e que o seu bloqueio é responsável por reverter parcialmente a resposta inflamatória vascular da polpa nas primeiras 48h pós clareamento.

A ectasia vascular está relacionada à liberação de mediadores inflamatórios induzidos pelo estresse oxidativo, como prostaglandinas, óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias, os quais contribuem para a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (LLENA *et al.*, 2018). O TNF- α possui papel essencial nesse processo, promovendo ativação endotelial e aumento da permeabilidade vascular (BRIZENO *et al.*, 2016) e FREITAS *et al.*, 2020 descreveu que o bloqueio do TNF- α com infliximabe reduziu o extravasamento de proteínas e o edema em modelo inflamatório.

Quanto ao aumento da porcentagem de vasos exibindo fibrina em seu interior, foi observada principalmente após 48h do clareamento, sugerindo uma maior permeabilidade vascular e extravasamento plasmático provenientes da inflamação aguda. LUYENDYK *et al.* (2018) afirmam que a fibrina desempenha uma função importante na condução de vias inflamatórias agudas e reparadoras que afetam o espectro de lesão tecidual, remodelação e reparo. A deposição de fibrina está ligada ao dano endotelial e a ativação da cascata de inflamação, sendo considerada um importante marcador de exsudação vascular. A fibrina e os produtos das plaquetas e das células inflamatórias modulam a resposta angiogênica das células endoteliais e contribuem para o reparo tecidual (HINSBERGH, 2011).

O fato de o infliximabe não ter reduzido significativamente esses parâmetros no presente estudo, sugere que o TNF- α está envolvidos no aumento da permeabilidade vascular após o clareamento dental. O infliximabe é um anticorpo monoclonal que inibe a atividade do TNF- α , atua reduzindo eventos inflamatórios que dependem dessa citocina, como ativação endotelial, extravasamento plasmático e recrutamento leucocitário (GERTEL *et al.*, 2024).

A sensibilidade dental após o clareamento está relacionada à difusão do peróxido de hidrogênio através das estruturas dentárias, promovendo inflamação pulpar, liberação de mediadores inflamatórios e sensibilização de terminações nervosas pulpares. (Martini *et al.*, 2020).

Quanto aos achados desta análise acerca da dor e nocicepção, verifica-se que os animais tratados com solução salina apresentaram uma redução na nocicepção 24h após a realização do clareamento, revelado através do teste utilizando filamentos de fibra de Von Frey do analgesímetro digital. O tratamento com infliximabe foi capaz reverter esse parâmetro, apresentando resultados semelhantes ao do grupo sham, por meio do bloqueio seletivo do TNF- α , promovendo uma modulação da resposta inflamatória e com isso, reduzindo dor e desconforto.

Hall *et al.* (2016) desenvolveram um estudo utilizando um modelo experimental com camundongos, onde foi induzida uma superexpressão de TNF- α e a sua relação dor inflamatória, resultando em um quadro subsequente de pulpíte. Os animais foram submetidos a um ensaio de

nocicepção induzida por inflamação, onde os mesmos apresentam disfunção mastigatória indicativa de dor orofacial, achados que corroboram com o presente estudo.

Coelho *et al.* (2014) avaliaram em seu estudo o papel do TNF- α na hiperalgesia térmica e mecânica orofacial induzida por um estímulo inflamatório em um modelo de dor neuropática na região orofacial e administrando um fármaco inibe a ação do TNF- α , onde observaram uma redução na hiperalgesia térmica e mecânica inflamatória nos animais que receberam o tratamento. Então, esses achados sugerem que o TNF- α desempenha um papel importante na hiperalgesia induzida por inflamação na região orofacial (COELHO *et al.*, 2014).

alterações inflamatórias e nociceptivas podem influenciar o comportamento alimentar e o metabolismo dos animais experimentais. Abdelhamid *et al.* (2020) em seu estudo que teve como objetivo investigar o efeito do infliximabe na **síndrome** metabólica induzida por frutose em ratos. O TNF- α mostrou importante participação em respostas sistêmicas inflamatórias associadas a alterações fisiológicas e comportamentais (Abdelhamid *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2020).

Logo, levando em consideração as restrições metodológicas aos modelos experimentais *in vivo*, onde os resultados não podem ser extrapolados para modelos humanos, os resultados do presente estudo indicam que a intervenção com infliximabe modula a resposta inflamatória da polpa dentária, atenuando as alterações vaso-inflamatórias e nociceptivas induzidas pelo clareamento dental. Recentemente Pinto *et al.* (2024) demonstrou que o bloqueio da óxido-nítrico sintase induzida também é capaz de reverter esse processo. O bloqueio dessa enzima parece contribuir mais fortemente com o controle da nocicepção que o controle do TNF- α , visto que ela é ativada diretamente pelo dano causado pelas EROs enquanto o TNF- α precisa ser sintetizado. No entanto, iNOS e TNF- α são proteínas sinérgicas e fazem parte da inflamação aguda, ressaltando a importância desse processo na hiperalgesia provocada pelo clareamento dentário usando peróxido de hidrogênio em molares de ratas.

7 CONCLUSÃO

A administração de peróxido de hidrogênio em altas concentrações para realização do clareamento dental desencadeia um processo inflamatório na polpa dentária, promovendo alterações vasculares, inflamatórias e nociceptivas importantes e o TNF- α é crucial nesse processo. O bloqueio mediado pelo infliximabe reverteu total ou parcialmente esse processo sugerindo forte participação dessa citocina na dor e inflamação pulpar associada ao clareamento dentário. Dessa forma, acredita-se que tratamentos que modulem o TNF- α possam ser importantes no controle da hipersensibilidade dentária pós clareamento, bem como é provável que pacientes em uso de terapias anti-TNF- α sofram menos de dor e sensibilidade, fazendo do clareamento dentário seguro para esse grupo de pacientes.

8 REFERÊNCIAS

- ABDELHAMID, Yasmine Ali *et al.* Effects of TNF- α antagonist infliximab on fructose-induced metabolic syndrome in rats. **Human & Experimental Toxicology**, London, v. 40, n. 5, p. 801–811, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327120969960>. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Effects-of-TNF-%CE%B1-antagonist-infliximab-on-metabolic-Abdelhamid-Elyamany/32220a6e663172c4fa3ba28aeaf5dbde98252f85>. Acesso em: 24 mar. 2026.
- ALKAHTANI, R. *et al.* A review on dental whitening. **Journal of Dentistry**, [s. l.], v. 100, p. 103423, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615235/>. Acesso em: 24 mar. 2026.
- BENETTI, F. *et al.* Concentration-dependent effect of bleaching agents on the immunolabelling of interleukin-6, interleukin-17 and CD5-positive cells in the dental pulp. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 51, n. 7, p. 789–799, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352770/>. Acesso em: 26 mar. 2026.
- BENETTI, F. *et al.* Hydrogen peroxide induces cell proliferation and apoptosis in pulp of rats after dental bleaching in vivo: effects of dental bleaching in pulp. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 81, p. 103–109, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500951/>. Acesso em: 26 mar. 2026.
- BERNARDON, Jussara K. *et al.* Clinical performance of vital bleaching techniques. **Operative Dentistry**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 3–10, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/348571544_An_Overview_of_Vital_Tooth_Bleaching/. Acesso em: 26 mar. 2026.
- BESSE, D.; LOMBARD, M. C.; BROOM, D. C.; BISSELL, M.; LEVINE, J. D. Inflammatory pain and cytokines: mechanisms and therapeutic implications. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 73, n. 2, p. 229–257, 1993. Disponível em: https://www.schuerer-potsdam.de/dokumente/low_back_pain_references_A-H.pdf. Acesso em: 27 mar. 2026.
- BRIZENO, Luiz André C. *et al.* Delayed healing of oral mucosa in a diabetic rat model: implication of TNF- α , IL-1 β and FGF-2. **Life Sciences**, [s. l.], v. 155, n. 4, p. 36–47, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188585/>. Acesso em: 21 mar. 2026.
- BROWNING, William D. *et al.* Comparação de clareadores tradicionais e de baixa sensibilidade. **Operative Dentistry**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 379–385, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18666494/>. Acesso em: 4 abr. 2026.
- CALHEIROS, A. P. C. *et al.* Photobiomodulation in the prevention of tooth sensitivity caused by in-office dental bleaching: a randomized placebo preliminary study. **Photomedicine and Laser Surgery**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 415–420, 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/318978370>. Acesso em: 25 out. 2025.
- CAREY, Clifton M. Tooth whitening: what we now know. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**, [s. l.], v. 14, p. 70–76, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929591/>. Acesso em: 23 fev. 2026.

CAVIEDES-BUCHELI, Javier *et al.* Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 773–788, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570980/>. Acesso em: 15 mar. 2026.

CECARINI, Valentina *et al.* Protein oxidation and cellular homeostasis: emphasis on metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research**, [s. l.], v. 1773, n. 2, p. 93–104, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023064/>. Acesso em: 10 out. 2025.

COELHO, S. C.; BASTOS-PEREIRA, A. L.; FRAGA, D.; CHICHORRO, J. G.; ZAMPRONIO, A. R. Etanercept reduces thermal and mechanical orofacial hyperalgesia following inflammation and neuropathic injury. **European Journal of Pain**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 957–967, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399698/>. Acesso em: 10 out. 2025.

COSTA, C. A. S. *et al.* Effects of anti-inflammatory drugs on pulpal response induced by dental bleaching in rats. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 1, e0210338, 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210338>. Acesso em: 15 nov. 2025.

DAHL, J. E.; PALLESEN, U. Tooth bleaching: a critical review of the biological aspects. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 292–304, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907697/>. Acesso em: 25 jun. 2025.

DE PAULA, B. *et al.* Effect of photobiomodulation with low-level laser therapy combined with potassium nitrate on controlling post-bleaching tooth sensitivity: clinical, randomized, controlled, double-blind, and split-mouth study. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 2723–2732, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361793/>. Acesso em: 23 jun. 2025.

DOMI, E. *et al.* Genetic deletion of neuronal PPAR γ enhances the emotional response to acute stress and exacerbates anxiety: an effect reversed by rescue of amygdala PPAR γ function. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 36, n. 50, p. 12611–12623, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5157106/>. Acesso em: 13 mar. 2025.

EISSNER, G. *et al.* Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages. **Journal of Immunology**, [s. l.], v. 164, n. 12, p. 6193–6198, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843670/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

FERREIRA, L. *et al.* The effect of dental bleaching on pulpal tissue response in a diabetic animal model: a study of immunoregulatory cytokines. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 347–356, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/items/c52c6ab9-cc2a-4c21-921c-5d28b6304a1a>. Acesso em: 23 abr. 2023.

FERRETTI, M. A. *et al.* Combination of at-home and in-office bleaching techniques: case series. **RGO – Revista Gaúcha de Odontologia**, Campinas, v. 69, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgo/a/yh8y6FKSGRp89JjVhXvtLLq/?lang=en>. Acesso em: 23 abr. 2023.

FRIDERIKI, P. *et al.* Infliximab and tocilizumab reduce anxiety-like behavior, improve cognitive performance and reverse neuropathological alterations in juvenile rats with severe autoimmune arthritis. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 99, p. 107917, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217991/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

GERTEL, S. *et al.* Anti-inflammatory effects of infliximab and methotrexate on peripheral blood and synovial fluid mononuclear cells: ex vivo study. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 188–198, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38275170/>. Acesso em: 23 abr. 2025.

GOLDBERG, Michel; GROOTVELD, Martin; LYNCH, Edward. Undesirable and adverse effects of tooth-whitening products: a review. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–10, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543926/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

GONÇALVES, D. C. *et al.* Infliximab attenuates inflammatory osteolysis in an experimental model of periodontitis in Wistar rats. **Experimental Biology and Medicine**, [s. l.], v. 239, n. 4, p. 442–453, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586097/>. Acesso em: 23 maio 2024.

HALL, B. E. *et al.* Conditional TNF- α overexpression in the tooth and alveolar bone results in painful pulpitis and osteitis. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 188–195, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4720955/>. Acesso em: 23 maio 2024.

KÖRTÉSI, T.; TUKA, B.; NYÁRI, A.; VECSEI, L.; TAJTI, J. The effect of orofacial complete Freund's adjuvant treatment on the expression of migraine-related molecules. **The Journal of Headache and Pain**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 43, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6734445/>. Acesso em: 24 ago. 2024.

LEE, Young-Hee *et al.* The survival role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces odontoblast differentiation against oxidative stress in human dental pulp cells. **Journal of Endodontics**, New York, v. 39, p. 236–241, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321237/>. Acesso em: 12 jan. 2026.

LUYENDYK, J. P.; SCHOENECKER, J. G.; FLICK, M. J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. **Blood**, Washington, v. 133, n. 6, p. 511–520, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523120/>. Acesso em: 27 out. 2025.

MAJEED, A.; FAROOQ, I.; GROBLER, S. R.; ROSSOUW, R. J. Tooth bleaching: a review of the efficacy and adverse effects of various tooth whitening products. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, Karachi, v. 25, n. 12, p. 891–896, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691365/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MARKOWITZ, Kenneth. Pretty painful: why does tooth bleaching hurt? **Medical Hypotheses**, London, v. 74, n. 5, p. 835–840, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20045265/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MARTINI, E. C. *et al.* Bleaching-induced tooth sensitivity with application of a desensitizing gel before and after in-office bleaching: a triple-blind randomized clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 24, n. 1, p. 385–394, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104111/>. Acesso em: 10 set. 2024.

MOEZI, Leila *et al.* Enhanced anti-ulcer effect of pioglitazone on gastric ulcers in cirrhotic rats: the role of nitric oxide and IL-1 β . **Pharmacological Reports**, Warsaw, v. 65, n. 1, p. 134–143, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563031/>. Acesso em: 12 ago. 2023.

MOOSAVI, H. *et al.* Effect of low-level laser therapy on tooth sensitivity induced by in-office bleaching. **Lasers in Medical Science**, London, v. 31, n. 4, p. 713–719, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964798/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MOREIRA, P. *et al.* Does the hybrid light source (LED/laser) influence temperature variation on the enamel surface during 35% hydrogen peroxide bleaching? A randomized clinical trial.

Quintessence International, Berlin, v. 47, n. 1, p. 61–73, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159208/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

PALMEIRA, C. C.; ASHMAWI, H. A.; POSSO, I. P. Sex and pain perception and analgesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 6, p. 814–828, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22063383/>. Acesso em: 23 maio 2023.

PASSARELLI, M. *et al.* Efeitos adversos durante a infusão de infliximabe em crianças e adolescentes: estudo multicêntrico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 48, n. 5, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/z8BgfnfyTMPdb7zqJLJcnJs/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 23 maio 2023.

RITSU, Masae *et al.* Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. **Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 14–19, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22092799/>. Acesso em: 23 maio 2023.

SILVA, I. J. P. *et al.* Photobiomodulation reduces inflammation but does not influence the hypoxia-inducible factor-1 α in pulp tissue of rats after bleaching. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, v. 30, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35416830/>. Acesso em: 12 fev. 2026.

SILVA-COSTA, R. S. G. *et al.* In-office tooth bleaching with 38% hydrogen peroxide promotes moderate/severe pulp inflammation and production of IL-1 β , TNF- β , GPX, FGF-2 and osteocalcin in rats. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, v. 26, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898175/>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SOARES, D. G.; BASSO, F. G.; HEBLING, J.; SOUZA COSTA, C. A. Concentrations of and application protocols for hydrogen peroxide bleaching gels: effects on pulp cell viability and whitening efficacy. **Journal of Dentistry**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 185–198, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239924/>. Acesso em: 23 jun. 2024.

SOARES, Diana G. *et al.* Responses of human dental pulp cells after application of a low-concentration bleaching gel to enamel. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 60, n. 9, p. 1428–1436, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26163982/>. Acesso em: 23 mar. 2024.

TREDWIN, C. J.; NAIK, S.; LEWIS, N. J.; SCULLY, C. Hydrogen peroxide tooth-whitening (bleaching) products: review of adverse effects and safety issues. **British Dental Journal**, London, v. 200, n. 7, p. 371–376, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607324/>. Acesso em: 12 mar. 2026.

VOLLMER, Olivier *et al.* Characterization of autoimmune hepatitis associated with anti-TNF α use: analysis of 389 cases in VigiBase. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 19, n. 3, p. 102460, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917266/>. Acesso em: 12 maio 2025.

WEIDNER, N.; WELCH, W. R.; FOLKMAN, J. *et al.* Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 324, p. 1–8, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1701519/>. Acesso em: 21 abr. 2023.

XIE, X. *et al.* Pharmacogenomics of biological treatment in rheumatoid arthritis. **Expert Opinion on Biological Therapy**, London, v. 14, n. 2, p. 157–164, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295560/>. Acesso em: 23 jun. 2025.

ANEXO A - CEUA

CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE
CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS



Of. No. 004/24

Protocolo da CEUA: 004/24

Pesquisador Responsável: PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA

Título do Projeto: INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE NAS ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS DA POLPA DENTAL DE RATAS SUBMETIDAS A CLAREAMENTO DENTAL COM PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO.

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 29 (vinte e nove) de fevereiro de 2024.

Descrição do animal utilizado:

Espécie:	Ratas Fêmeas Wistar	Número Amostral:	72
----------	---------------------	------------------	----

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE ao término do estudo, período máximo 29/02/2025.

Fortaleza, 29 de fevereiro de 2024.

Olga Vale Oliveira Machado
Coordenadora

CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE