



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA (PPGO) - MESTRADO



MICHAEL APARECIDO MACHADO

Análise histológica do tecido pulpar de ratos com deficiência de testosterona submetidos à movimentação dentária induzida

Cascavel-PR
2020

MICHAEL APARECIDO MACHADO

Análise histológica do tecido pulpar de ratos com deficiência de testosterona submetidos à movimentação dentária induzida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Área de concentração: Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Manoela Porto Amorim

Cascavel-PR
2020

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Machado, Michael Aparecido

Análise histológica do tecido pulpar de ratos com deficiência de testosterona submetidos à movimentação dentária induzida / Michael Aparecido Machado; orientador(a), Elaine Manoela Porto Amorim, 2020.
44 f.


Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Graduação em Odontologia Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2020.

1. Movimentação ortodôntica. 2. Orquidectomia. 3. Polpa dentária. 4. Ratos. I. Amorim, Elaine Manoela Porto. II. Título.

MICHAEL APARECIDO MACHADO

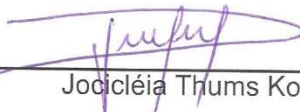
Análise histológica do tecido pulpar de ratos com deficiência de testosterona submetidos à movimentação dentária induzida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Odontologia, linha de pesquisa Patologia Aplicada à Clínica Odontológica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:



Orientador(a) - Elaine Manoela Porto Amorim

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Jociélia Thums Konerat

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Ricardo Sampaio de Souza

Universidade Paranaense - UNIPAR (UNIPAR)

Cascavel, 25 de setembro de 2020

DEDICATÓRIA

A Deus pela imensa bondade e constante proteção, guiando-me por todos os caminhos.

Aos meus pais, Hilda Erd e Nelson Aparecido Machado, que no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de extenso apoio, carinho e amor, os ensinamentos de integridade, honestidade, perseverança e de procurar sempre em Deus à força maior para o meu desenvolvimento como ser humano. Meus irmãos Daiane Luzia Machado e Marcos Lonsel Machado, pelas lições e experiências trocadas que foram fundamentais para meu crescimento pessoal e profissional.

Por essa razão, gostaria de dedicar esta conquista e, reconhecer a vocês, minha imensa gratidão.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Estadual do Oeste do Paraná e ao Programa de Pós Graduação em Odontologia/PPGO-Unioeste, por me proporcionar mais que a busca pelo conhecimento, uma lição para a vida.

A minha orientadora e grande exemplo, Prof. Dra. Elaine Manoela Porto Amorim. É uma honra e orgulho tê-la como orientadora desde a graduação. Obrigada por seus ensinamentos, paciência e confiança. A você minha eterna gratidão.

A Profa. Dra. Jocicléia Thums Konerat e ao Prof. Dr. Rafael de Andrade Menolli, por terem participado da banca qualificação dedicando tempo e trabalho na correção deste trabalho.

A banca examinadora da dissertação, Profa. Dra. Jocicléia Thums Konerat e Prof. Dr. Ricardo Sampaio de Souza, por terem dedicado tempo na análise deste trabalho e cujas considerações serão importantíssimas para a finalização deste estudo.

A minha noiva e melhor amiga, Mariana Macedo Ribas pelo incentivo e companheirismo em todas etapas deste trabalho, obrigado por me mostrar o verdadeiro significado do amor.

Aos alunos da graduação do curso de Odontologia da Unioeste pelo empenho dedicado a pesquisa e sem os quais a mesma não poderia ser realizada.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte deste título, o meu muito obrigado!

Quanto mais a gente agradece, mais coisas boas acontecem.

Análise histológica do tecido pulpar de ratos com deficiência de testosterona submetidos à movimentação dentária induzida

RESUMO

Considerando o aumento na demanda por tratamentos ortodônticos em pacientes adultos e idosos, com possíveis alterações hormonais decorrentes da idade, é necessário fundamentar a conduta clínica ortodôntica através de avaliações histológicas. Assim, o presente estudo avaliou histologicamente as alterações pulpares em molares de ratos com deficiência de testosterona submetidos à movimentação dentária induzida, visando um melhor entendimento sobre os aspectos biológicos da polpa. Foram utilizados 32 ratos *Wistar* separados em quatro grupos experimentais, com 8 animais em cada: G1 – animais do grupo controle, sem manipulação experimental; G2 – composto por animais submetidos a orquidectomia bilateral; G3 – animais submetidos a técnica da movimentação dentária induzida (MDI) e G4 – constituídos por animais castrados submetidos à MDI. Para a indução da MDI foi utilizada uma mola de níquel-titânio (NiTi), exercendo uma força de 50cN de magnitude sobre o primeiro molar superior. Sete dias após a instalação do dispositivo de MDI os animais foram eutanasiados, as maxilas foram dissecadas e fixadas em formol a 10% por 24 horas e em seguida processadas pelas técnicas histológicas de rotina, incluídas em Paraplast, seccionadas a 7 um e coradas com hematoxilina e eosina para a realização da análise pulpar em microscopia óptica. A eficiência da força e a comprovação do movimento dentário foi avaliado pela medida da distância entre o primeiro e segundo molar, ao nível da junção amelocementária. Os grupos foram avaliados histologicamente quanto ao padrão de celularidade, presença de alterações distróficas e hemodinâmicas na polpa dentária. A instalação do dispositivo de MDI foi efetivo em induzir a movimentação dentária nos animais dos grupos G3 e G4, que diferiram entre si, com taxa de movimentação maior no grupo submetido à castração associada a MDI (G4). Histologicamente, na análise comparativa entre os grupos, a polpa dos animais dos grupos G1 e G2, grupos não movimentados, apresentaram características histológicas típicas de normalidade do tecido pulpar. Não foram observadas alterações distróficas como necrose, fibrose, nódulos ou calcificações na polpa dos animais experimentais que pudessem ser atribuídas a MDI. Os animais com movimentação ortodôntica, castrados ou não, apresentaram vasos dilatados e congestionados, além de vasos hialinizados na polpa radicular e coronária. Entretanto, não foram observadas alterações histológicas que pudessem ser atribuídas a deficiência de testosterona. Assim, pode-se concluir que, no modelo experimental utilizado no presente estudo, a deficiência de testosterona não gerou alterações morfológicas e degenerativas na polpa durante a movimentação dentária. As alterações vasculares observadas nos animais decorrem do processo ortodôntico e são reversíveis.

Palavras-chave: Movimentação ortodôntica, orquidectomia, polpa dentária, ratos.

Histological analysis of pulp tissue in rats with testosterone deficiency occurred during induced tooth movement

ABSTRACT

Considering the increased demand for orthodontic treatments in adult and elderly patients, with possible hormonal changes due to age, it is necessary to substantiate orthodontic clinical conduct through histological evaluations. Thus, the present study evaluated histologically how pulp changes in molar of rats with testosterone deficiency that occurred with induced tooth movement, defining a better understanding of the biological aspects of the pulp. 32 Wistar rats separated into four experimental groups were used, with 8 animals in each: G1 - animals in the control group, without experimental manipulation; G2 - composed of animals submitted to bilateral orchidectomy; G3 - animals submitted to the technique of induced tooth movement (MDI) and G4 - constituted by castrated animals submitted to MDI. For the induction of MDI, a nickel-titanium (NiTi) spring was used, exerting a 50cN magnitude force on the upper first molar. Seven days after the installation of the MDI device, the animals were euthanized, the jaws were dissected and fixed in 10% formalin for 24 hours and then processed by routine histological techniques, included in Paraplast, sectioned at 7 μ m and stained with hematoxylin and eosin for performing pulp analysis under optical microscopy. The efficiency of the force and the proof of tooth movement was evaluated by measuring the distance between the first and second molars, at the level of the cemento-enamel junction. The groups were evaluated histologically for the pattern of cellularity, presence of dystrophic and hemodynamic changes in the dental pulp. The installation of the MDI device was effective in inducing tooth movement in animals in groups G3 and G4, which differed from each other, with a higher rate of movement in the group submitted to castration associated with MDI (G4). Histologically, in the comparative analysis between groups, the pulp of animals from groups G1 and G2, groups that were not moved, presented histological characteristics typical of pulp tissue normality. No dystrophic changes were observed, such as necrosis, fibrosis, nodules or calcifications in the pulp of experimental animals that could be attributed to MDI. The animals with orthodontic movement, castrated or not, presented dilated and congested vessels, in addition to hyalinized vessels in the root and coronary pulp. However, there were no histological changes that could be attributed to testosterone deficiency. Thus, it can be concluded that, in the experimental model used in the present study, testosterone deficiency did not generate morphological and degenerative changes in the pulp during tooth movement. The vascular changes observed in animals result from the orthodontic process and are reversible.

Keywords: Orthodontic movement, orchidectomy, dental pulp, rats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Corte histológico de um dente demonstrando a polpa e a dentina.....	11
Figura 2 – Fotomicrografia do complexo dentino-pulpar	12
Figura 3 – Linha do tempo da sequência dos procedimentos experimentais.....	22
Figura 4 – Dispositivo de movimentação dentária induzida	24
Figura 5 – Fotomicrografia da polpa coronária e radicular do grupo controle (G1)	27
Figura 6 – Fotomicrografia da polpa coronária e radicular do grupo castrado (G2).....	27
Figura 7 – Fotomicrografia da polpa coronária e radicular do grupo MDI (G3)	28
Figura 8 - Fotomicrografia da polpa coronária e radicular do grupo castrado + MDI (G4).....	28
Tabela 1 – Avaliação da movimentação dentária (μm)	26
Tabela 2 – Porcentagem de animais com presença de alterações patológicas	29

SUMÁRIO

1 Introdução :.....	8
2 Objetivos :	10
3 Revisão de Literatura :.....	11
3.1 Polpa dentária: Histofisiologia e função.....	11
3.2 Movimentação Dentária	15
3.3 Movimentação Dentária X Alterações pulpare:	16
3.4 Papel dos andrógenos na polpa dentária.....	19
4 Metodologia :.....	22
5 Resultados :	26
6 Discussão :.....	30
7 Conclusões :.....	33
8 Referências bibliográficas	34
9 Anexos.....	42

1. Introdução

A movimentação dentária induzida (MDI) por aparelhos ortodônticos ocorre através da remodelação óssea alveolar em resposta a estímulos mecânicos (aplicação de forças no dente) e consiste predominantemente de deposição óssea na área de tensão (por osteoblastos) e reabsorção óssea na área de pressão (por osteoclastos) (Consolaro, 2018; Dai *et al.*, 2017). Após aplicação de força, alterações podem ser observadas nos tecidos de suporte dos dentes, incluindo remodelação do ligamento periodontal, osso alveolar e polpa dentária (Krishnam *et al.*, 2006).

Alguns dos potenciais riscos da terapia ortodôntica, podem ser entendidos como uma sinergia entre o tratamento e fatores relacionados ao paciente. Em termos gerais, os fatores do tratamento ortodôntico que podem influenciar o risco incluem o tipo de aparelho, vetores de força e duração do tratamento, enquanto os fatores relevantes do paciente são biológicos e comportamentais, podendo-se destacar a idade, gênero, morfologia dentária, uso de certos medicamentos, deficiências hormonais, densidade óssea alveolar, gravidade e tipo de má oclusão (Wishney, 2017).

A polpa dentária é um tecido conjuntivo frouxo, ricamente innervado e vascularizado, que se encontra em uma cavidade totalmente delimitada por dentina, a cavidade pulpar (Morotomi *et al.*, 2019; Almeida *et al.*, 2014; Leonardi *et al.*, 2011; Yu & Abbott, 2007). Em algumas situações clínicas a polpa pode sofrer alterações em sua estrutura e função (Dallel *et al.*, 2019). Ruptura da camada de odontoblastos, alterações no fluxo sanguíneo e/ou pressão vascular pulpar, hipóxia, calcificações, vacuolização, hemorragia, fibrose e até necrose estão entre as principais alterações pulpares relacionadas à movimentação ortodôntica (Von Böhn *et al.*, 2016; Han *et al.*, 2013; Abi-Ramia *et al.*, 2010; Ramazanzadeh *et al.*, 2009; Sano *et al.*, 2002). Dependendo do tipo, magnitude e duração da força aplicada, bem como do grau fisiológico de tolerância da polpa dentária, a alteração pode ser reversível ou irreversível (Cuoghi *et al.*, 2018), prejudicando assim a vitalidade do dente.

Os andrógenos, como a testosterona (T), são hormônios sexuais masculinos com conhecidas ações sobre o desenvolvimento e função do sistema reprodutor e instalação da puberdade. A ação da testosterona nos tecidos e células alvo se dá através da ligação com o receptor de andrógeno (RA), um fator de transcrição nuclear dependente de ligantes e membro da família de receptores nucleares do hormônio esteroide (Davey & Grossmann, 2016). A presença do receptor de andrógeno tem sido demonstrada em diversos órgãos e tecidos, tais como órgãos reprodutivos, sistema cardiovascular, nos tecidos ósseo, adiposo, nervoso,

muscular e hemopoiético, sugerindo que a testosterona exerça importantes ações biológicas na regulação e função dos mesmos (Rana *et al.*, 2014). Estudos *in vivo* e *in vitro* têm apontado a presença de receptores de andrógenos (RA) nas células pulpare, sugerindo que a polpa é um possível sítio de ação e regulação da testosterona (Haouri *et al.*, 2016; Inaba *et al.*, 2013; Dale *et al.*, 2002).

A deficiência de hormônios sexuais durante a movimentação ortodôntica tem sido relacionada a um aumento na perda óssea alveolar e em risco maior para as reabsorções radiculares (Oliveira *et al.*, 2018; Dai *et al.*, 2017; Dahhas *et al.*, 2015; Seifi *et al.*, 2015). Entretanto, estudos sobre alterações pulpare em organismos com deficiência de andrógenos ainda são escassos (Wang *et al.*, 2015; Dale *et al.*, 2002).

A importância do conhecimento morfológico e histológico das estruturas dentárias é determinante para uma análise decisiva de conduta de tratamento. Embora a suscetibilidade inerente de cada indivíduo não possa ser modificável pelo profissional, o cirurgião dentista deve estar qualificado para identificar os potenciais riscos e as alterações clínicas com base no conhecimento histológico, a fim de tratar o paciente reduzindo possíveis danos durante o tratamento e obter sucesso terapêutico.

2. Objetivos

O objetivo do presente projeto de pesquisa foi:

- Compreender a relação entre a deficiência de testosterona e a movimentação ortodôntica;
- Avaliar histologicamente a polpa dentária de molares de ratos submetidos à movimentação dentária induzida, em condições normais e na deficiência de testosterona (animais castrados), através da análise dos seguintes fatores:
 - Alterações na camada de odontoblastos e presença de reação inflamatória, calcificações, fibrose e necrose;
 - Presença de alterações vasculares pulpaes;

3. Revisão da Literatura

3.1. Polpa dentária: histofisiologia e função

A polpa dentária é um tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizada, encontrada no interior de paredes rígidas de dentina mineralizada (figura 1), apresentando grande número de vasos sanguíneos e linfáticos, matriz extracelular, fibras nervosas e células (Morotomi *et al.*, 2019; Almeida, 2014; Leonardi *et al.*, 2011; Yu & Abbott, 2007). É um tecido muito peculiar no exercício de suas funções (formação de dentina, sensibilidade, hidratação e defesa) (Lazzaretti, 2013). Originalmente, dentina e polpa apresentam inter-relação estrutural e funcional, pois possuem a mesma origem embrionária, a partir da diferenciação de células ectomesenquimais da papila dentária (Yu & Abbott, 2007; Consolaro, 2005). Dessa forma, as repercussões e os mecanismos de resposta ocorrem de forma integrada entre esses dois tecidos, o que determina que sejam reconhecidos como complexo dentino-pulpar (Soares *et al.*, 2014).

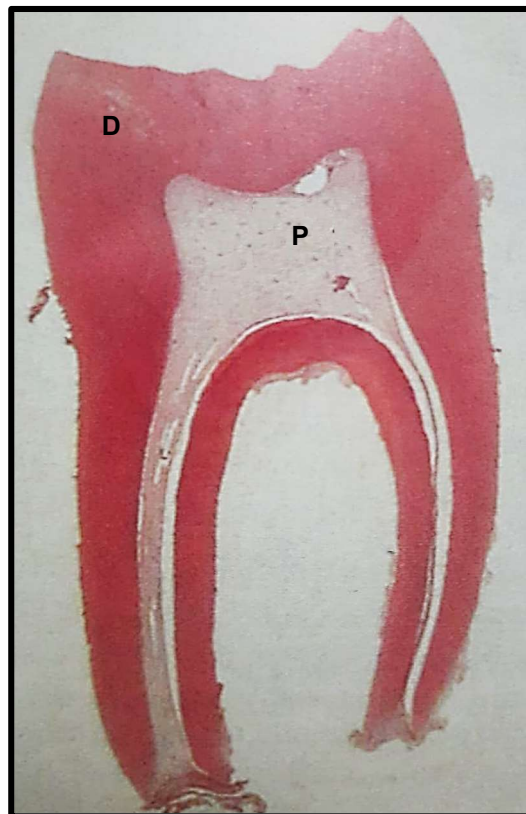


Figura 1. Corte histológico descalcificado de um dente mostrando a disposição geral da polpa dentária (P) e sua relação com a dentina (D). Fonte: Berkovitz *et al.* 2004

Através do fornecimento de fatores essenciais via forame apical, a polpa oferece suporte à vitalidade do dente. Vasos sanguíneos fornecem nutrientes e removem produtos residuais. Algumas células imunológicas na polpa, incluindo células dendríticas, macrófagos e linfócitos T evitam a invasão de microrganismos e antígenos (Morotomi *et al.*, 2019). Por ser densamente innervada, a polpa apresenta um sistema sensorial único, independentemente da natureza dos estímulos, mudança térmica, deformação mecânica ou trauma, a polpa registra diferentes impulsos como uma sensação comum, a dor. Essa capacidade é importante como parte dos mecanismos de defesa. Além disso, sua função proprioceptiva limita a carga imposta aos dentes pelos músculos mastigatórios, protegendo contra lesões (Bae & Yoshida, 2020; Yu & Abbott, 2007).

As células especializadas da polpa, os odontoblastos, são responsáveis por sintetizar e depositar matriz de dentina através de seus prolongamentos citoplasmáticos no interior dos túbulos dentinários (Soares *et al.*, 2014; Yu & Abbott, 2007). Entre as finalidades desses prolongamentos, está manter o equilíbrio hídrico e iônico da dentina, além de propiciar mecanismos de defesa frente a agressores externos (Consolaro, 2005). Os odontoblastos, se organizam em toda a periferia da polpa, formando a camada odontoblástica, permanecendo unidos por junções intercelulares que funcionam como um filtro, permitem a passagem de água, proteínas e íons, formando o fluido dentinário, que preenche os túbulos dentinários. Além da camada odontoblástica, a polpa é constituída pelas camadas acelular, logo abaixo dos odontoblastos, camada rica em células, onde a densidade celular é alta, e camada central (Soares *et al.*, 2014), caracterizada pela presença dos maiores nervos e vasos (figura 2).



Figura 2. A- Fotomicrografia do complexo dentino-pulpar evidenciando os aspectos morfológicos da polpa dentária. B- Aspecto histológico da polpa em maior aumento. Fonte: Ten Cate, 2013.

Semelhante a outros tecidos conjuntivos, a polpa possui uma capacidade de reparo elevada, recuperando-se facilmente em condições favoráveis (Cuoghi, *et al.*, 2018). Esse reparo é um fenômeno no qual o complexo dentino-pulpar responde a uma lesão através da deposição de dentina, tendo como objetivo limitar a difusão de componentes tóxicos para o tecido pulpar, além de afastar-se da fonte agressora (Soares *et al.*, 2014).

Três tipos de dentina podem estar presentes no dente humano maduro. A dentina formada por odontoblastos até o final do desenvolvimento dentário é chamada dentina primária. Como odontoblastos continuam a secretar lentamente a matriz dentinária após o forame apical estar formado, um tipo secundário de dentina é estabelecido ao longo da vida. Juntas, dentina primária e secundária, também são classificadas como dentina fisiológica (Aguiar & Arana-Chavez, 2007). A dentina terciária pode ser estabelecida em regiões específicas da interface dentina-polpa e pode ser subdividida em reacionária, secretada pelo odontoblasto em resposta a um estímulo apropriado, e dentina reparadora, formada por células semelhantes a odontoblastos, que surgem de células presentes na polpa dentária após a morte dos odontoblastos originais (Arana-Chavez & Massa, 2004).

A partir do momento em que um agente patogênico ultrapassa o limiar de tolerância fisiológico da polpa, esta irá responder através de uma reação inflamatória, que se inicia como uma resposta imune de baixa intensidade (Consolaro, 2005). Durante os primeiros momentos do processo inflamatório, geralmente ocorre aumento da permeabilidade vascular e migração de leucócitos dos vasos sanguíneos devido à presença de substâncias pró-inflamatórias, ou citocinas (Almeida, 2014). Portanto, a presença de células imunológicas e inflamatórias no tecido pulpar é importante para que a função de defesa ocorra com eficiência. Quando os agentes etiológicos excedem o limiar de tolerância, instalam-se as patologias pulpares (Leonardi *et al.*, 2011). Os odontoblastos também estão implicados na regulação do fluxo sanguíneo pulpar e no desenvolvimento de inflamação. A enzima NADPH-oxidase envolvida na produção de óxido nítrico, um potente vasodilatador, está presente nos odontoblastos (Yu & Abbott, 2007).

Como a polpa é relativamente invariável, o volume total de sangue dentro do espaço pulpar não pode ser muito aumentado. Portanto, a regulação cuidadosa do fluxo sanguíneo pulpar é de importância crítica e alterações na microcirculação pulpar são as primeiras a ocorrer com o início da inflamação (Yu & Abbott, 2007). Em virtude de estar circundada por paredes dentinárias rígidas, quando ocorre a inflamação pulpar e, conseqüentemente, o aumento de volume desse tecido, há a compressão de fibras nervosas, gerando dor. Além disso, o aumento

do volume pulpar pode diminuir a circulação sanguínea local, prejudicando a capacidade de defesa (Leonardi, *et al.*, 2011).

Alterações vasculares na polpa podem ser desencadeadas por neuropeptídeos, responsáveis por induzir vasodilatação, vazamento plasmático, ativação do sistema imunológico, quimiotaxia e recrutamento e/ou regulação de células inflamatórias, como macrófagos, mastócitos e linfócitos. Alterações hemodinâmicas como presença de vasos trombóticos congestionados e alguma hemorragia podem ocorrer devido a mudanças na microcirculação da polpa, que aumentam a pressão do tecido, levando a ruptura do epitélio do vaso, causando hemorragias (Cuoghi *et al.*, 2018).

Quando uma alteração pulpar está presente e não é tratada, poderá evoluir para a necrose. A necrose pulpar consiste na completa cessação dos processos metabólicos do tecido pulpar e, se não for removida, os produtos tóxicos bacterianos e da decomposição tecidual vão agredir os tecidos circundantes, dando início às alterações periapicais (Leonardi *et al.*, 2011). Em casos de necrose pulpar asséptica, houve o rompimento completo do feixe vasculonervoso pulpar. As células pulpares têm baixa quantidade de lisossomos (com suas enzimas proteolíticas) e, dessa forma, quando necrosam, tendem a coagular suas proteínas, que ficam indefinidamente no local (Consolaro *et al.*, 2010).

O envelhecimento pulpar, natural ou acelerado, leva à perda de celularidade, resultante do fechamento gradual do forame apical, que reduz a nutrição celular, causando hialinização, fibrosamento da polpa e estabelecimento de nódulos pulpares. Os nódulos pulpares representam depósitos minerais que podem fazer parte do envelhecimento pulpar, mas geralmente, ocorrem devido a fatores que atuam sobre a polpa (desgastes dentários, cárie, restaurações, traumatismos, procedimentos operatórios). Sendo assim, pequenos traumatismos podem diminuir parcial e transitoriamente a nutrição pulpar e contribuir com o envelhecimento pulpar precoce (Consolaro, 2007). Além disso, em dentes traumatizados, as células da polpa podem depositar aleatoriamente, de maneira desordenada e generalizada, matriz de tecido mineralizado, o que pode ser denominado metamorfose cálcica da polpa, podendo obliterar a câmara pulpar e/ou os canais radiculares (Consolaro, 2005).

A polpa e os tecidos periodontais têm suas taxas metabólicas adaptadas às suas necessidades funcionais. A normalidade estrutural e funcional desses tecidos é influenciada por fatores locais e sistêmicos. Portanto, a detecção clínica de alterações periodontais e pulpares induzidas dependem do tipo, duração e intensidade do estímulo aplicado (Massaro *et al.*, 2009).

3.2 Movimentação dentária

A movimentação dentária induzida (MDI) por aparelhos ortodônticos constitui-se em um dos procedimentos terapêuticos mais aplicados na clínica odontológica (Consolaro *et al.*, 2011). O tratamento ortodôntico se baseia no movimento dentário, que ocorre através da remodelação óssea alveolar em resposta a estímulos mecânicos e consiste predominantemente de deposição óssea na área de tensão (por osteoblastos) e reabsorção óssea na área de pressão (por osteoclastos), onde a raiz do dente causa uma compressão no ligamento periodontal por certo período de tempo (Dai *et al.*, 2017).

A fase inicial do movimento dentário ortodôntico envolve uma resposta inflamatória aguda que induz a reabsorção óssea (Matsumoto *et al.*, 2017). O movimento ortodôntico é realizado pela aplicação de forças no dente, promovendo um estresse celular no ligamento periodontal que evolui para uma leve inflamação por algumas horas ou dias. Essas forças ortodônticas são muito leves e diminuem gradualmente de intensidade, desaparecendo em 2 a 7 dias, permitindo a reorganização periodontal (Consolaro *et al.*, 2018).

As forças ortodônticas aplicadas sobre os dentes são reduzidas através de dois mecanismos: primeiro a matriz extracelular do ligamento é deslocada, amortecendo parcialmente os efeitos da força; segundo, a crista óssea alveolar, que suporta o dente, sofre uma deflexão devido à sua capacidade plástica. O tecido ósseo alveolar é fino e apresenta alta proporção de componentes orgânicos, líquidos e células. Durante algumas horas, osteoclastos aparecem na superfície óssea periodontal, iniciando o processo de reabsorção óssea e aumentando o espaço periodontal, que é estreitado pela compressão dentária (Consolaro *et al.*, 2018). Isso ocorre por estímulo de mediadores químicos liberados pelas células comprimidas no ligamento, que estimulando alternadamente a reabsorção e aposição óssea promovem uma remodelação óssea local, fixando o dente em uma nova posição (Consolaro & Consolaro, 2013).

As alterações que podem ser observadas nos tecidos de suporte dos dentes após aplicação de força ortodôntica envolvem remodelação do ligamento periodontal, osso alveolar, polpa dentária e gengiva. Esses tecidos, quando expostos a graus variados de magnitude, frequência e duração da carga mecânica, expressam alterações macroscópicas e microscópicas (Krishnam *et al.*, 2006). A estabilidade e a segurança da movimentação dentária são baseadas no equilíbrio da reabsorção óssea catabólica e formação óssea anabólica (Dai *et al.*, 2017).

Alterações periodontais e da polpa dentária podem ser induzidas pelo movimento dentário conforme a força aplicada. Em ortodontia, os tipos de forças são classificados em contínua (FC), contínua interrompida (FCI) e intermitente (FI) (Cuoghi *et al.*, 2018), sendo que

a duração da magnitude inicial é diferente entre elas, conseqüentemente os resultados de movimentação e impactos aos tecidos são distintos.

Clinicamente, a força contínua é desempenhada por fios e molas com alto limite de elasticidade, tendo como objetivo manter a magnitude inicial da força durante um longo período. Quando são utilizados fios ou molas com elasticidade reduzida, a magnitude da força é reduzida gradativamente, atingindo um nível incapaz de permitir a continuidade da movimentação, sendo então classificada como força contínua interrompida (Graber, 2002). A força intermitente tem atuação durante um período reduzido, e é totalmente eliminada com a remoção do dispositivo gerador de força, sendo observada em aparelhos removíveis, extra-buciais e elásticos (Consolaro, 2005).

Tratamentos ortodônticos com força contínua, sem interrupção, são frequentemente adotados na prática odontológica. Mesmo com baixa magnitude de força, os danos podem ocorrer com maior frequência, devido ao estresse atuar por um longo período (Cuoghi *et al.*, 2018).

Dentre as alterações resultantes do movimento dentário induzido as reações periodontais têm sido amplamente abordadas, enquanto apenas alguns estudos têm mostrado interesse nas reações pulpares, porém, o conhecimento morfológico e histológico dessas estruturas é determinante para o diagnóstico e escolha do tratamento adequado.

3.3 Movimentação dentária X Alterações pulpares

Diversos estudos experimentais em uma variedade de espécies animais, como ratos, cães e macacos, além de estudos clínicos, foram realizados para obter mais informações sobre a resposta biológica frente às forças ortodônticas (Lazzaretti, 2013; Abi-Ramia *et al.*, 2010; Ren *et al.*, 2004), porém o assunto é bastante contraditório e ainda não há evidências conclusivas.

Enquanto alguns estudos não mostraram alterações pulpares resultantes do movimento ortodôntico (Consolaro, 2018; Massaro *et al.*, 2009; Consolaro, 2005), outros encontraram diversos eventos, como invasão de macrófagos, proliferação celular, alterações vasculares e desorganização de odontoblastos. Alguns casos de perda de vitalidade dentária durante o tratamento ortodôntico foram relatados; no entanto, quando presentes, estavam associados a traumas anteriores e/ou mau controle da força aplicada (Von Böhn *et al.*, 2016; Han *et al.*, 2013; Abi-Ramia *et al.*, 2010; Santamaria *et al.*, 2007, Santamaria *et al.*, 2006).

Dependendo do tipo, magnitude e duração da força utilizada, conforme também o grau fisiológico de tolerância da polpa, a alteração pode ser reversível ou irreversível (Cuoghi *et al.*,

2018). É geralmente aceito que o efeito do movimento dentário ortodôntico na polpa dentária em jovens é reversível e não tem efeito duradouro na fisiologia pulpar. No entanto, ainda não está claro se a mesma conclusão também é válida para indivíduos adultos (Von Böhn, *et al.*, 2016).

Em 2002, Sano e colaboradores mediram, por meio de Laser Doppler, o fluxo sanguíneo pulpar de incisivos submetidos a forças intrusivas contínuas. Os resultados revelaram que o fluxo sanguíneo diminuía durante a aplicação de força, mas retornava ao normal quando a mesma era removida. Um estudo de Consolaro (2005) analisou tecidos pulpare de ratos e comparou dentes movimentados com dentes não submetidos a movimentação, concluindo que o movimento dentário induzido não promoveu alterações morfológicas degenerativas ou inflamatórias na polpa dentária detectável por microscopia.

Santamaria *et al.*, (2006), afirmam que a movimentação dentária ortodôntica não produz movimentos que justifiquem lesão ou rompimento de vasos sanguíneos, embora possa aumentar o volume sanguíneo pulpar nas primeiras seis horas. Estudos posteriores de Santamaria *et al.*, (2007) relataram que o exame histológico sob microscopia óptica revelou que dentes movimentados apresentaram alterações na estrutura do tecido pulpar, demonstrado por edema, fibrose, congestão sanguínea e degeneração da camada odontoblástica, eventos celulares e estruturais compatíveis com processo inflamatório.

De acordo com Massaro *et al.*, (2009), mudanças em nível local de enzimas e mediadores observados em culturas de laboratório e testes bioquímicos no tecido pulpar indicam possíveis alterações nas taxas metabólicas da polpa, em vez de perda de viabilidade biológica ou vitalidade, portanto, essas alterações metabólicas não alteram morfológicamente o tecido pulpar. Segundo Abi-Ramia e colaboradores (2010), as alterações vasculares na polpa causadas pelo movimento ortodôntico estão relacionadas à distúrbios na camada odontoblástica, obliterações pulpares, reabsorção radicular e necrose pulpar.

Bortolotti *et al.*, (2011) afirmam que a movimentação ortodôntica pode causar respostas inflamatórias e/ou degenerativas na polpa de dentes com rizogênese completa. O impacto do movimento ortodôntico na polpa ocorre principalmente no sistema neurovascular, causando a liberação de neurotransmissores específicos (neuropeptídios) que influenciam no fluxo sanguíneo e metabolismo celular. As respostas induzidas nestas polpas podem ter impacto sobre o início e perpetuação da remodelação ou reabsorção radicular apical durante a movimentação dentária. A incidência e a gravidade dessas alterações podem ser influenciadas por injúrias anteriores à polpa dentária, tais como trauma ou cárie.

As calcificações pulpares indicam um processo de envelhecimento do tecido pulpar e segundo Lazzareti, (2013) aumentam em número e tamanho em pacientes submetidos a tratamento ortodôntico. A ruptura do ligamento periodontal pode lesar cementoblastos, instalando-se uma reabsorção radicular induzida. Por outro lado, o rompimento ou lesão do feixe vascular periodonto-pulpar pode induzir a necrose pulpar e/ou a metamorfose cálcica da polpa. Essas alterações, porém, estão associadas a forças muito intensas (Consolaro, *et al.*, 2010). Em 2014, Cuoghi e colaboradores avaliaram os efeitos dos três tipos de força ortodôntica em ratos adultos por análise histológica e encontraram reabsorções radiculares mais altas associadas à força contínua, corroborando com os dados de que a duração desempenha um papel importante no mecanismo biológico, promovendo diferentes reações teciduais.

Han *et al.*, (2013) analisaram a vitalidade pulpar e as alterações histológicas após a aplicação de forças intrusivas moderadas e severas em 27 pacientes. Foram relatadas rupturas do odontoblasto, vacuolização e congestão vascular moderada, sem casos de necrose. Cálculos pulpares foram formados apenas no grupo de força severa.

No estudo de Cuoghi e colaboradores em 2018, os grupos foram histologicamente avaliados quanto ao padrão de celularidade, presença de distróficos, alterações hemodinâmicas na polpa, bem como alterações na dentina. As principais alterações observadas foram relacionadas às características hemodinâmicas da polpa, como presença de trombose, congestão vascular e hemorragia.

Neuropeptídeos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) desempenham um papel na inflamação (Bowles *et al.*, 2011) e podem ser desencadeados por cárie, traumas, e também pela ação de forças ortodônticas. O CGRP aumenta a proteína morfogenética óssea (BMP), estimulando a deposição de dentina como mecanismo de defesa. Juntamente com a hipóxia, induz degeneração, calcificação da polpa dentária e pode causar obliteração da polpa radicular. Forças leves podem causar uma pequena liberação de CGRP, levando a uma congestão vascular inicial (Cuoghi *et al.*, 2018). Porém, segundo Consolaro (2018), na maioria dos estudos com análise de fotomicrografias, as polpas dentárias de dentes movidos ortodonticamente são morfológicamente normais.

Sendo assim, estudos sobre as alterações no tecido pulpar resultantes do movimento dentário induzido ainda são necessários para compreender os fenômenos envolvidos na movimentação ortodôntica e fundamentar as condutas clínicas.

3.4 Papel dos andrógenos na polpa dentária

Testosterona e di-hidrotestosterona (DHT) são os hormônios esteroides sexuais masculinos, denominados andrógenos, necessários para o desenvolvimento do sistema reprodutivo e características sexuais secundárias. As ações dos andrógenos são mediadas pelo receptor de andrógeno (RA), um fator de transcrição nuclear dependente de ligantes e membro da família de receptores nucleares do hormônio esteróide. Dada a sua expressão em muitas células e tecidos, o RA tem uma gama diversificada de ações biológicas, incluindo papéis importantes no desenvolvimento e manutenção dos sistemas reprodutivo, musculoesquelético, cardiovascular, imunológico, neural e hemopoietico (Davey & Grossmann, 2016).

Considerando que o RA é expresso em múltiplos tecidos, parece óbvio que esses hormônios tenham importantes efeitos em diversos sistemas orgânicos. Na pesquisa com andrógenos, os modelos mais amplamente utilizados têm como alvo os receptores de andrógenos (Rana, *et al.*, 2014).

A polpa dentária contém receptores de esteroides (Inaba *et al.*, 2013; Dale *et al.*, 2002) e, portanto, é provável que responda a eles. Haouri *et al.*, (2016) revelaram que as células dentárias expressam muitos receptores de esteroides, cujo padrão de expressão depende de seu estágio de diferenciação. Esteroides e citocinas podem alterar o receptor esteroide em muitos tecidos, como ocorre com o receptor androgênico que realiza uma função supressora nos osteoblastos durante a osteoclastogênese que é indispensável para a formação e remodelação óssea (Inaba *et al.*, 2013). Dessa forma, mecanismos similares podem existir na polpa. Em seu estudo, Jukic e colaboradores (2003) encontraram receptores de estrógeno (RE) em odontoblastos, células endoteliais e células de Schwann e a expressão de RE foi observada na maioria das polpas dentárias de pacientes do sexo masculino e feminino. Inaba *et al.*, (2013) revelaram que as células que expressam RNAm de ER e/ou AR tiveram a capacidade de formar nódulos mineralizados *in vitro* e diferenciar células semelhantes a odontoblastos e tecidos semelhantes a dentina *in vivo*. Os resultados de Manokawinchoke *et al.*, (2016) sugerem que o estrogênio (hormônio esteroide sexual feminino) pode ter um papel protetor nos tecidos duros e participar da homeostase da polpa e tecidos periapicais.

A manutenção de tecido duro em dentes e ossos depende da estimulação morfológica e de células funcionalmente relacionadas, os odontoblastos e osteoblastos. Estudos demonstram que a atividade osteoblástica que permite a formação de tecido duro é promovida por hormônios esteroides gonadais (andrógenos e estrógenos), em comparação, odontoblastos participam da formação de tecido duro (dentina) nos dentes. No entanto, essa relação de hormônios esteroides

e citocinas ainda não foi estabelecida nos odontoblastos. Se este for o caso, a viabilidade dentária, como no tecido ósseo, seria apoiada em resposta à produção de hormônios esteroides (Dale *et al.*, 2002).

Odontoblastos se diferenciam do mesênquima dentário durante a formação e mineralização da dentina, no entanto, os mecanismos moleculares que controlam essa diferenciação permanecem pouco conhecidos. Choi *et al.*, (2015) investigaram se a fosfatase ácida testicular (ACPT), uma enzima cuja expressão é regulada por hormônios esteroides, está envolvida na transição do estágio de proliferação à diferenciação de odontoblastos. Os dados imuno-histoquímicos revelaram que ACTP inibiu a proliferação celular e induziu diferenciação e mineralização do odontoblasto durante o desenvolvimento dentário.

Ensaio de imunofluorescência mostraram a presença de RA no epitélio dentário, principalmente em ameloblastos no estágio de maturação (final da mineralização do esmalte), com um nível de expressão maior do que o encontrado no próprio testículo, usado como tecido responsivo ao androgênio, o que sugere que os ameloblastos são responsivos à testosterona plasmática (Jedeon *et al.*, 2016).

A deficiência de andrógeno é geralmente uma consequência da redução da produção de testosterona devido à uma patologia no eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal levando à redução da ativação de RA. As concentrações de testosterona diminuem com a idade, cerca de 0,5% a 2% ao ano (Davey & Grossmann, 2016). O declínio relacionado à idade nas concentrações de testosterona é atribuído a dois fatores: degeneração das células de Leydig e o aumento do nível de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) com a idade (Wang *et al.*, 2013). No estudo de Dale *et al.* (2002) a abundância relativa de RNAm de RA diminuiu com o aumento da idade em ambos os sexos.

A orquidectomia (remoção cirúrgica dos testículos) em roedores reduz as concentrações circulantes de testosterona próximos a zero. A fisiologia dos modelos de roedores não é idêntica à dos seres humanos, porém existem muitas semelhanças, tornando esses modelos úteis para ajudar a entender as funções específicas dos andrógenos agindo através de RA em diferentes tecidos (Rana *et al.*, 2014).

No estudo de Wang *et al.*, (2015), a castração teve um impacto sistemático nos ossos e dentes de macacos. Comparado com os controles, as mandíbulas apresentaram cortical óssea mais fina, caninos e molares eram delgados com cúspides menos robustas. Além disso, os animais castrados mais velhos apresentaram osteoartrite severa na articulação temporomandibular.

Estudos demonstram que a diminuição das concentrações de testosterona é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças. Um em cada três homens com mais de 60 anos sofrem fraturas por fragilidade óssea (Rana *et al.*, 2014). O papel dos esteroides na patogênese da osteoporose tem sido extensivamente estudado em mulheres, mas menos em homens. Os andrógenos contribuem para reduzir o risco de fratura em homens idosos por dois mecanismos: são essenciais para o crescimento esquelético e acumulação óssea durante a puberdade e mantêm o osso após esse período, determinando tamanho e força do osso adulto (Rana *et al.*, 2014). Considerando que, em resposta a idade avançada, há diminuição da produção de andrógenos, combinado com o conteúdo reduzido de RNAm de RA no tecido pulpar, tal mecanismo poderia explicar por que o tecido pulpar mais jovem possui um maior potencial reparador do que o tecido pulpar envelhecido (Dale *et al.*, 2002).

4. Metodologia

Animais: 32 ratos machos da variedade *Wistar*, (50 dias de idade pesando aproximadamente 230g) foram adquiridos do Biotério Central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Os animais foram adaptados e mantidos no Biotério Setorial do Laboratório de Fisiologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS, UNIOESTE, Cascavel-PR, em gaiolas coletivas de polietileno (43x30x15), com três animais em cada, sob condições controladas de temperatura (22°-e 25-°C), umidade relativa de aproximadamente 55% e fotoperíodo de 12 horas (período de luz 7:00 - 19:00h). Os animais receberam ração e água *ad libitum*. Os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIOESTE (ANEXO I).

Grupos Experimentais: os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos experimentais, com 8 animais em cada: Grupo 1 - controle (CON), sem manipulação experimental; Grupo 2 (CAST) - composto por animais submetidos a orquidectomia bilateral; Grupo 3 (MDI) - composto por animais que foram submetidos a movimentação dentária induzida (MDI) e Grupo 4 (CAST+MDI) - composto por animais que foram submetidos a MDI e orquidectomia bilateral.

Procedimentos cirúrgicos e experimentais: A ordem cronológica dos procedimentos empregados nesta pesquisa é apresentada na figura 3.

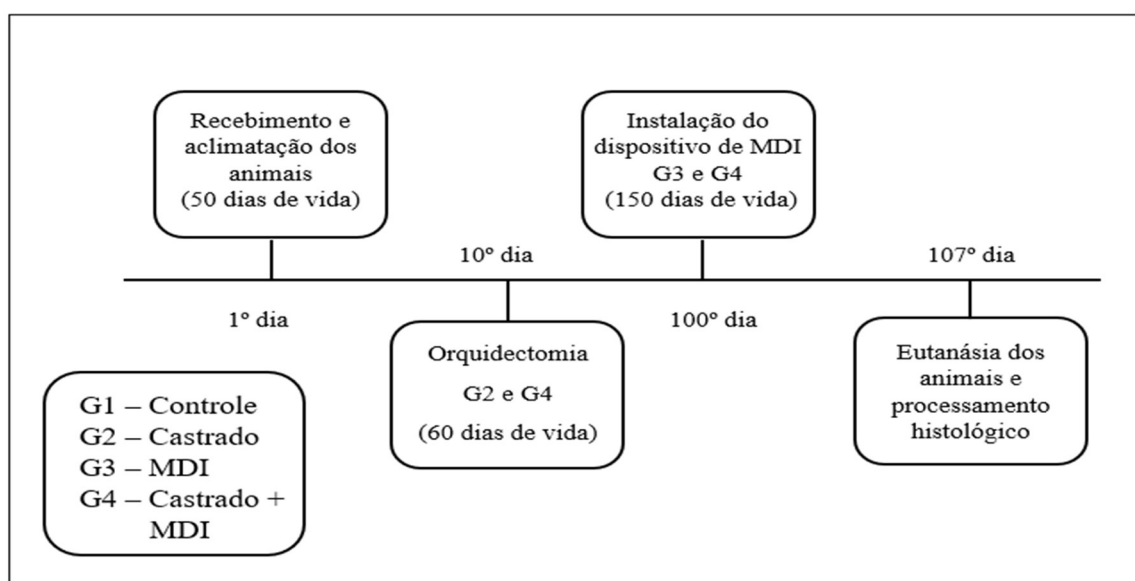


Figura 3. Linha do tempo com as etapas da pesquisa e distribuição dos grupos.

Orquidectomia bilateral: aos 60 dias de idade, os animais dos grupos G2 e G4 foram submetidos a orquidectomia bilateral. Todos os animais foram deixados em jejum por um período de 12 horas, iniciando na noite anterior ao procedimento. Na manhã seguinte, cinco minutos antes do início, foi administrada dose única de antibiótico profilaxia com ceftriaxona intramuscular (50mg/kg) (EMS, Brasil) e analgesia com dipirona sódica subcutânea (50mg/kg) (EMS, Brasil). Os procedimentos cirúrgicos e experimentais foram realizados sob anestesia geral, por meio da aplicação de anestésico a base de Cloridrato de Ketamina (DOPALEN, Sespo Indústria e Comércio, Paulínia-SP) com dosagem de 75 mg/Kg, e relaxante muscular a base de Cloridrato de Xilazina (ANASEDAN, Sespo Indústria e Comércio, Paulínia-SP) com dosagem de 15mg/Kg, ambos por via intraperitoneal. Após anestesia os animais foram posicionados em plano cirúrgico em decúbito dorsal em uma mesa operatória e foi realizada a abertura da bolsa testicular na linha média com incisão de 02 cm e dissecação até a exposição dos testículos. Os testículos foram removidos após prévia ligadura do funículo espermático com fio de algodão. Nos grupos que não foram castrados (G1 e G3), os testículos foram expostos, manipulados e reinsertados na bolsa testicular, sob as mesmas condições experimentais dos animais castrados. Todos os grupos tiveram a bolsa testicular suturada com pontos simples de fios de nylon 4-0. Os animais submetidos à orquidectomia receberam analgésico pós-operatório, com Dipirona (50 mg/kg), por via intramuscular de 12/12 h durante 04 dias.

Instalação do dispositivo para movimentação dentária induzida (MDI): 90 dias após a castração, foi instalado o dispositivo ortodôntico para movimentação dentária induzida nos grupos G3 e G4 (figura 2). O dispositivo empregado neste estudo foi semelhante ao proposto por Heller & Nanda (1979), e o período total de MDI foi de 07 dias, semelhante a outros estudos (Consolaro, 2005; Massaro *et al.*, 2009). Este dispositivo modificado foi constituído de uma mola de níquel-titânio (Morelli, Sorocaba, SP, Brasil) de secção fechada, com comprimento de 07mm e liberação de 50 cN de magnitude de força. A magnitude da força da mola foi verificada previamente por meio de um dinamômetro (Zeusan Exporting Ltda Campinas, São Paulo, Brasil). Além disso, dois segmentos de fio de amarelo, com espessura de 0,25 mm (Morelli, Sorocaba, SP, Brasil) foram conectados em cada extremidade da mola, um contornando o primeiro molar superior direito e o outro segmento o incisivo central superior direito do animal. Para a estabilidade do fio de amarelo na face vestibular do incisivo foi realizado uma canaleta na região cervical e um travamento com resina composta fotopolimerizável fluída (Oppalis FGM), para evitar o deslocamento do fio. Os incisivos de roedores são monorradiculados e apresentam risogênese contínua durante a vida, para

compensar o desgaste constante promovido pela função de roer. Sua raiz longa e exuberante base de implantação óssea permitem sua utilização como ancoragem para a movimentação do primeiro molar (Consolaro, 2005).

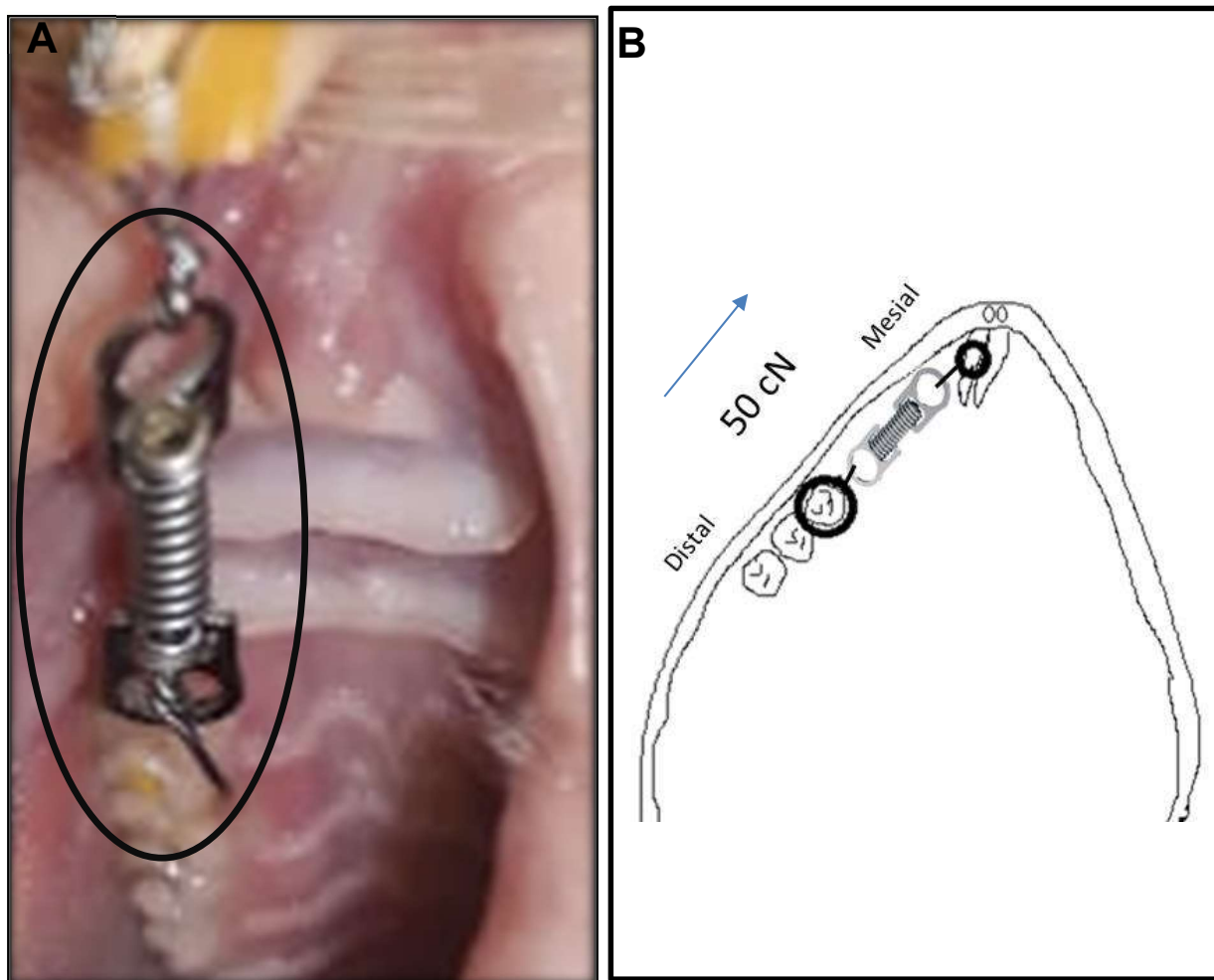


Figura 4. A) Dispositivo de movimentação dentária induzida instalado ao redor do primeiro molar superior e fixado entre os incisivos centrais superiores. B) Representação esquemática do procedimento experimental. Elipse: mola de níquel titânio ativada a 50 cN.

Coleta do material biológico e processamento histológico: Ao final do período experimental, sete dias após a instalação do dispositivo de MDI, todos os animais foram pesados, receberam alta dose de anestésico e posteriormente foram sacrificados na guilhotina. As maxilas foram retiradas e fixadas em formol tamponado a 10% por 24 horas, lavadas em água corrente por 48 horas e posteriormente descalcificadas em solução de ácido descalcificante (Allkimia®) por 24 horas. Após a descalcificação, as peças foram lavadas em água corrente por 15 minutos, desidratadas em série crescente de álcoois, diafanizadas em xilol e incluídas em Paraplast. Foram realizados cortes seriados no plano longitudinal das raízes mesio-

vestibular e disto-vestibular do primeiro molar superior direito, no sentido de mesial para distal, com 5µm de espessura, utilizando micrótomo rotativo manual (Olympus 4060), equipado com navalha de aço. Os cortes obtidos foram desparafinizados com xilol, hidratados com água destilada e submetidos à técnica de coloração com hematoxilina-eosina (HE) (Ren *et al.*, 2004).

Análise quantitativa da MDI: A taxa de movimentação dentária foi obtida pela medida da distância entre o primeiro (face mesial) e segundo (face distal) molar superior, ao nível da junção amelocementária, utilizando a objetiva de 10x. A média das medidas foram calculadas em 3 cortes histológicos por animal / grupo.

Análise microscópica: Foram selecionadas três seções de cada animal, nas quais pelo menos uma raiz estava completamente presente, incluindo a câmara pulpar e o forame apical. As lâminas foram observadas em microscópio de luz comum (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Axio Lab, Jena, Alemanha), com aumento de 200 e 400 vezes, avaliando-se a presença das seguintes alterações patológicas: presença ou ausência de infiltrado inflamatório, celularidade reduzida, aumento de fibrose, hialinização pulpar, nódulos pulpares, calcificação difusa, congestão vascular, hemorragia, trombose, dentina reativa, túbulos com núcleos e necrose. Foram analisadas tanto a polpa coronária quanto a polpa radicular do primeiro molar superior dos animais. A análise foi realizada por um único observador e as lâminas estavam codificadas para que o avaliador não soubesse a qual grupo pertencia o material histológico.

Análise dos dados: Os dados foram avaliados qualitativamente para presença ou ausência de alterações patológicas e vasculares e quantitativamente pela porcentagem de lâminas com presença e ausência de alterações, por meio de estatística descritiva e pelos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Dunn. A comparação dos pesos entre os grupos foi realizada pela análise de variância um critério de classificação e teste post-hoc Tukey. Em todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas no programa InStat (versão 3.0; GraphPad, Inc., San Diego, CA, USA).

5. Resultados

5.1 Avaliação da taxa de movimentação dentária

Nenhuma movimentação foi observada nos grupos G1 e G2. Entretanto, houve um aumento significativo na distância interdental nos animais dos grupos G3 e G4. Comparando os grupos submetidos à MDI, a taxa de movimentação foi maior nos animais de G4, quando comparado ao G3 (tabela 1).

Tabela 1. Avaliação da movimentação dentária (μm) nos animais dos diferentes grupos experimentais.

	G1	G2	G3	G4
Movimentação dentária (μm)	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	357,25 \pm 31,25 ^{b**}	403,00 \pm 29,50 ^{b**;c*}

G1: controle; G2: castrado; G3: MDI; G4: castrado + MDI. Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. ** $p < 0,001$, na comparação entre todos os grupos; * $p < 0,05$, comparado ao G3. Teste de Tukey-Kramer.

5.2 Análise histológica do tecido pulpar

Em todos os grupos avaliados não foram observadas alterações significativas na morfologia pulpar, tanto na polpa coronária quanto na polpa radicular. Todos os grupos apresentaram uma uniformidade morfológica da polpa dentária. Eventualmente a camada odontoblástica apresentava pontos de ruptura em sua continuidade, associado a artefatos de técnica. O padrão de celularidade e organização da matriz extracelular permaneceu inalterado, com ausência de infiltrado inflamatório em todos os grupos. Também não foram observadas, nos diferentes grupos experimentais, alterações distróficas (como necrose, calcificação difusa e nódulos pulpares) nem alterações na dentina (como presença de túbulos com núcleos celulares e formação de dentina reacional). Em 100% dos animais submetidos à MDI (grupos G3 e G4) foram observadas alterações vasculares (congestão vascular, aumento no diâmetro dos vasos e hialinização vascular), tanto na polpa coronária quanto na polpa radicular (figuras 5, 6, 7 e 8). A frequência dos achados histológicos é mostrada na tabela 2.

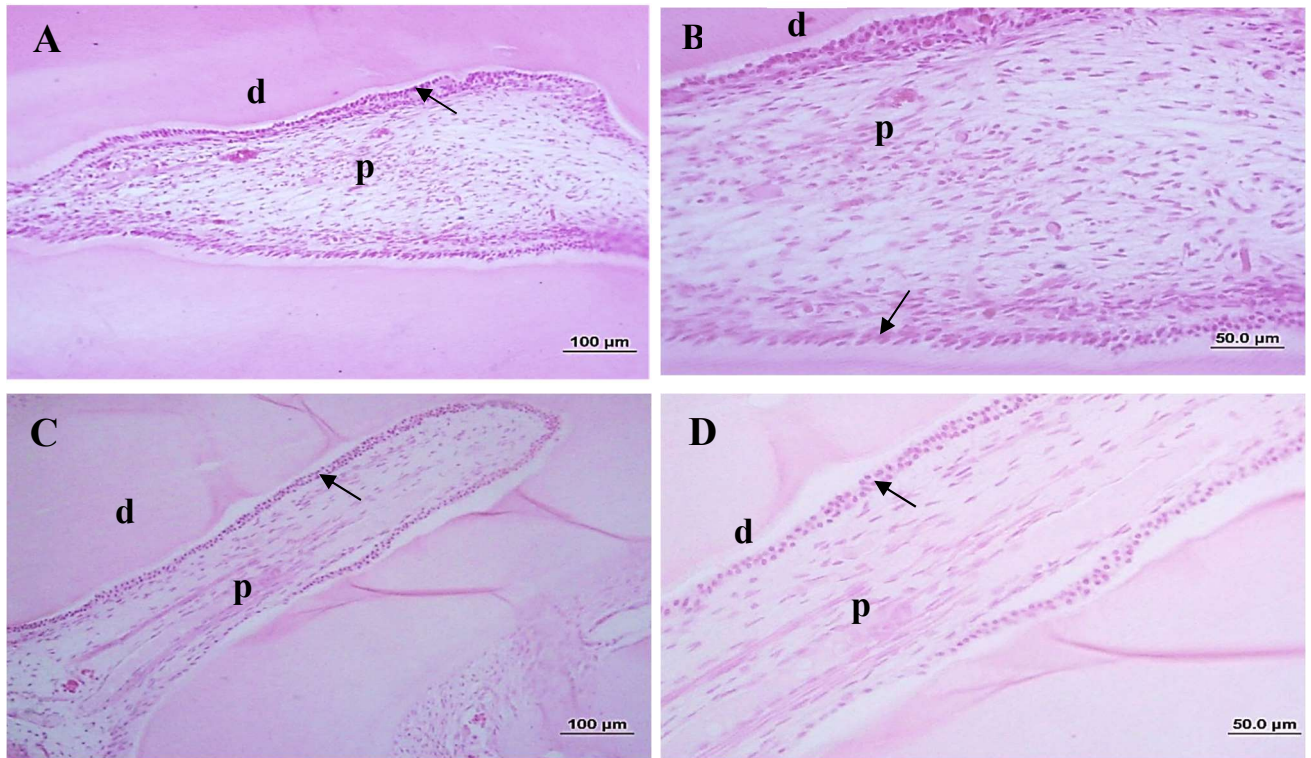


Figura 5. Fotomicrografia da polpa coronária (imagens A e B) e radicular (imagens C e D) dos animais do grupo controle (G1). p: tecido pulpar; d: dentina. Seta: indica a camada de odontoblastos. A e C: objetiva de 20X. B e D: objetiva de 40x.

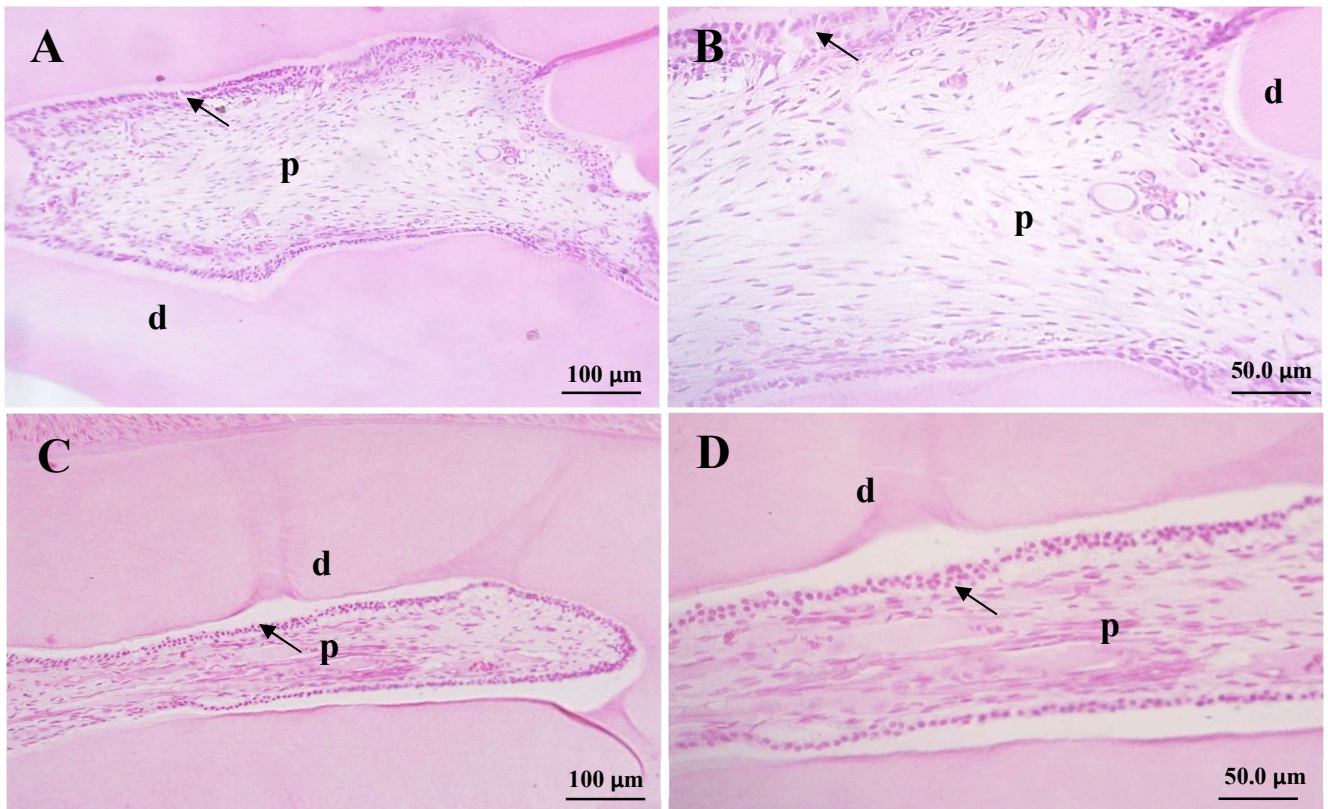


Figura 6. Fotomicrografia da polpa coronária (imagens A e B) e radicular (imagens C e D) dos animais do grupo castrado (G2). p: tecido pulpar; d: dentina. Seta: indica a camada de odontoblastos. A e C: objetiva de 20X. B e D: objetiva de 40x.

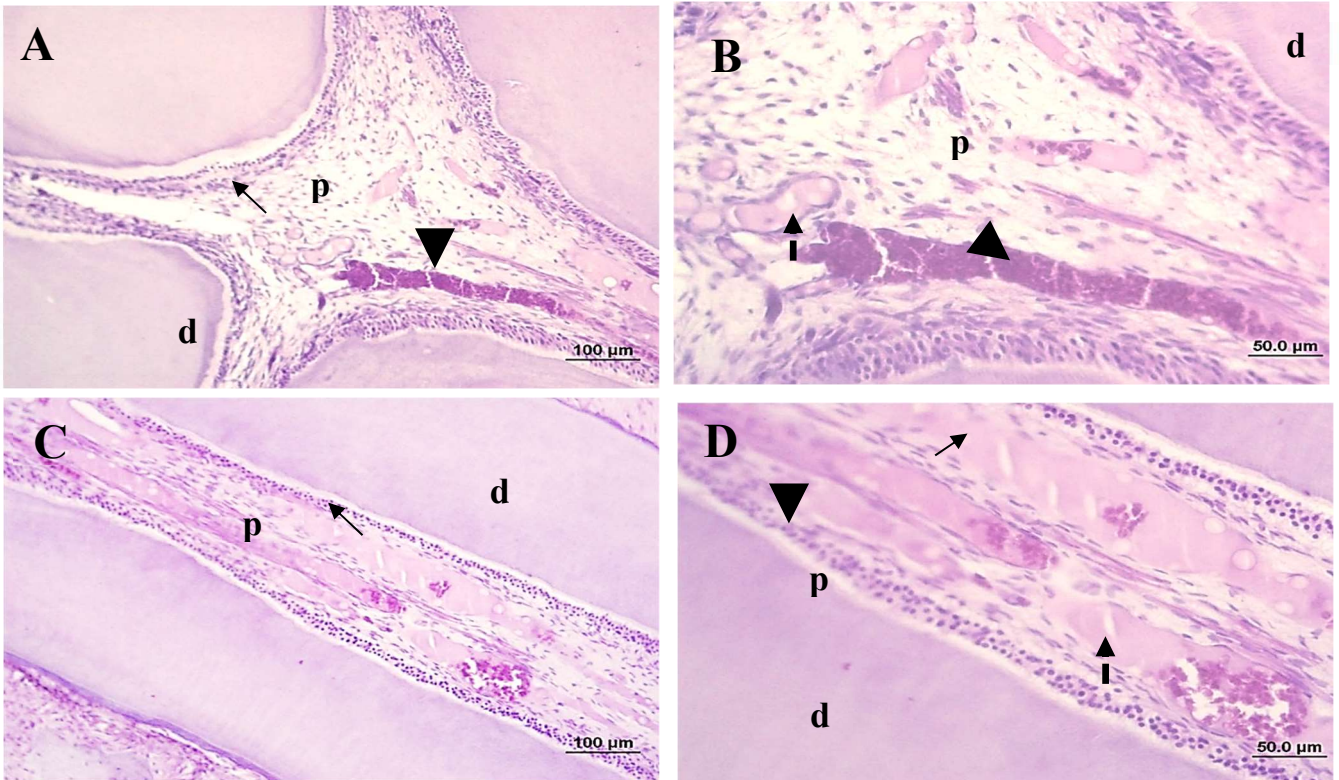


Figura 7. Fotomicrografia da polpa coronária (imagens A e B) e radicular (imagens C e D) dos animais do grupo MDI (G3). p: tecido pulpar; d: dentina. Seta: indica a camada de odontoblastos. Cabeça de seta: congestão vascular. Seta tracejada: hialinização de vaso sanguíneo. A e C: objetiva de 20X. B e D: objetiva de 40x.

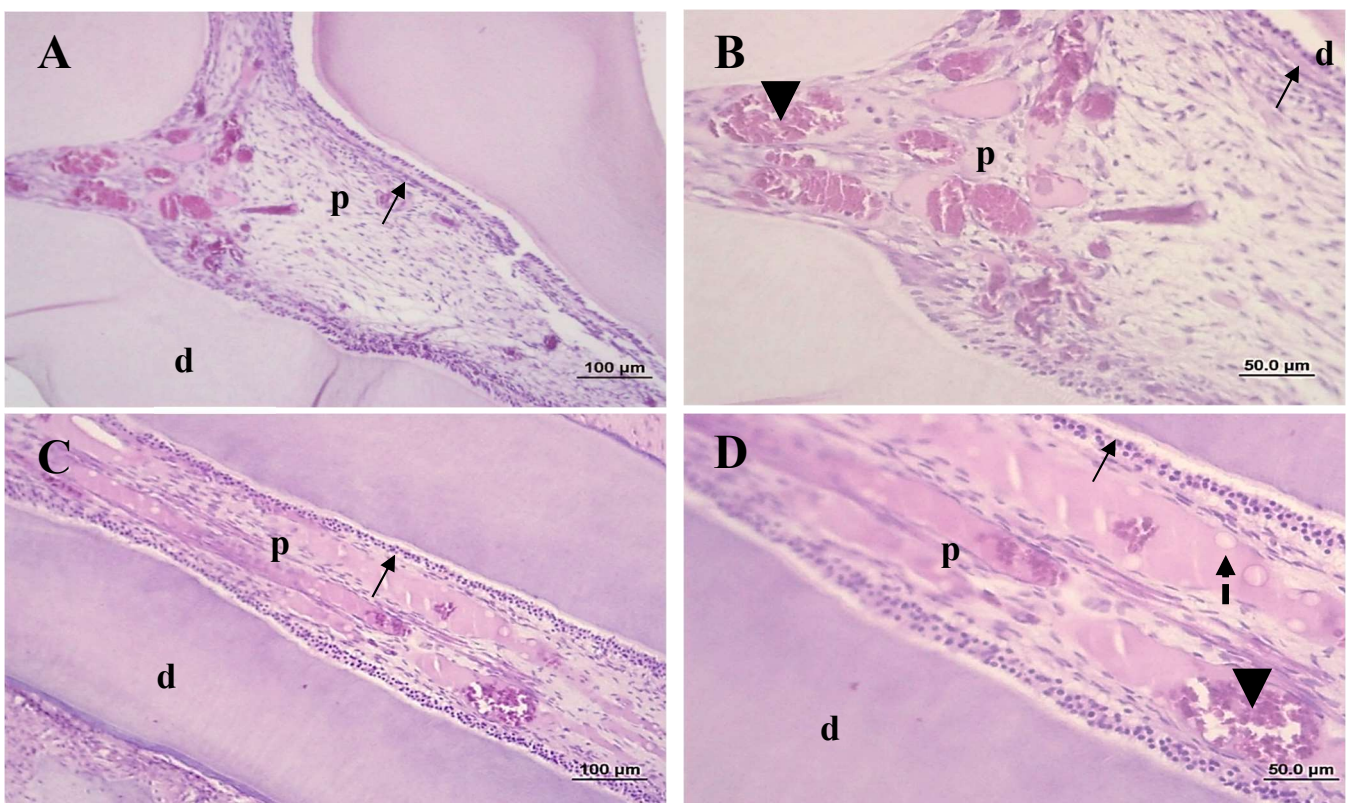


Figura 8. Fotomicrografia da polpa coronária (imagens A e B) e radicular (imagens C e D) dos animais do grupo castrado + MDI (G4). p: tecido pulpar; d: dentina. Seta: indica a camada de odontoblastos. Cabeça de seta: congestão vascular. Seta tracejada: hialinização de vaso sanguíneo. A e C: objetiva de 20X. B e D: objetiva de 40x.

Tabela 2. Porcentagem de animais nos grupos experimentais com presença de alterações histopatológicas, observadas microscopicamente.

Alterações pulpare	Grupos			
	G1	G2	G3	G4
Infiltrado inflamatório	0%	0%	0%	0%
Diminuição da celularidade	0%	0%	0%	0%
Fibrose	0%	0%	0%	0%
Edema	0%	0%	0%	0%
Nódulos pulpare	0%	0%	0%	0%
Calcificações	0%	0%	0%	0%
Necrose	0%	0%	0%	0%
Vacuolização celular	0%	0%	0%	0%
Celularidade reduzida	0%	0%	0%	0%
Dentina reativa	0%	0%	0%	0%
Congestão vascular	0%	0%	100%	100%
Hialinização de vasos	0%	0%	100%	100%
Hemorragia	0%	0%	0%	0%
Trombose	0%	0%	0%	0%

Dados expressos em porcentagem. G1: controle; G2: castrado; G3: MDI e G4: castrado + MDI.

6. Discussão

O movimento dentário (MD) ortodôntico é um processo complexo que depende da remodelação óssea alveolar durante a aplicação de força e consiste predominantemente na formação de tecido ósseo na área de tensão e reabsorção óssea na área de pressão (El-Bialy *et al.*, 2020; Dai *et al.*, 2017; Seifi *et al.*, 2015).

O presente estudo experimental que utilizou instalação do dispositivo para movimentação dentária induzida (MDI) em ratos, utilizando força de 50cN durante 7 dias, mostrou resultados efetivos ao induzir a movimentação dentária nos animais, resultados similares aos obtidos por Zhou *et al.*, 2018 e Gonzales *et al.*, 2008.

Entretanto, no presente estudo a taxa de movimentação dentária foi maior nos animais castrados, quando comparados aos controles movimentados. Este fato pode ser explicado pela ação dos hormônios sexuais esteroides, como a testosterona, que são importantes reguladores do metabolismo ósseo (Khosla & David, 2018). A deficiência de testosterona ou hipogonadismo, é uma alteração fisiológica relacionada com a idade e está associada a uma diminuição da densidade óssea mineral, deterioração da microarquitetura do osso trabecular e maior risco de fratura. Nos homens, o pico de massa óssea é atingido aos 35 anos de idade quando então se inicia um lento processo de perda óssea devido a um desequilíbrio entre reabsorção/formação óssea (Armada *et al.*, 2018). A diminuição da densidade óssea pode impactar negativamente o tratamento ortodôntico levando a um maior risco de reabsorção radicular (Iglesias-Linares *et al.*, 2016). Recentemente, trabalhos na literatura tem demonstrado que os hormônios sexuais são importantes para a manutenção da função do complexo dentino-pulpar, como Gjoksi *et al.* (2018) que evidenciou uma diminuição da dentinogênese, caracterizado por uma diminuição significativa na camada de pré-dentina no dente incisivo de ratas ovariectomizadas. A camada de pré-dentina fornece uma função mecânica de suporte para o tecido pulpar (Xu *et al.*, 2014) e alterações no processo de dentinogênese podem afetar a saúde da polpa.

Em animais experimentais, a orquidectomia bilateral está associada a uma diminuição significativa no volume, densidade e número de trabéculas ósseas (Zhou *et al.*, 2018). Os efeitos osteoporóticos induzidos pela orquidectomia em ratos estão relacionados a uma diminuição na expressão de genes osteogênicos, resultando em uma alteração na microarquitetura do tecido. A alteração na estrutura e qualidade óssea, resultante da orquidectomia e consequente diminuição das concentrações de testosterona, gera um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, através da combinação de uma diminuição na formação óssea com uma

atividade de reabsorção óssea preservada (Chin *et al.*, 2014). Durante a movimentação ortodôntica, esta alteração no processo de remodelação óssea, gerado pela deficiência de hormônios sexuais, aumenta a resposta do osso alveolar às forças de tensão e compressão e isso por sua vez acelera os movimentos dentais (Arslan *et al.*, 2007).

Considerando todos estes aspectos biológicos que evidenciam a importância dos hormônios sexuais sobre a homeostasia dos tecidos orais, os dados do presente estudo verificaram que os animais castrados mostraram movimentação dentária mais acelerada, , dado este que pode ser expandido para ser utilizado no tratamento clínico personalizado, sugerindo assim que o profissional realize uma anamnese detalhada a fim de conhecer as possíveis alterações sistêmicas de cada paciente e então possa optar por um tratamento individualizado de acordo com as especificidades de cada indivíduo.

No presente estudo, utilizando modelo experimental, não foram observadas alterações distróficas como necrose, fibrose, nódulos ou calcificações na polpa dos animais experimentais. Os animais controles e castrados sem MDI apresentaram tecido pulpar com aspectos histológicos de normalidade. Por outro lado, os animais submetidos a movimentação dentária, castrados ou não, apresentaram vasos dilatados e congestos, além de vasos hialinizados na polpa radicular e coronária. Entretanto, não foram visualizadas alterações histológicas que pudessem ser atribuídas a deficiência de testosterona.

A hialinização vascular é caracterizada pela presença de material homogêneo, eosinofílico e de coloração rosa-clara, que sugere um acúmulo de proteínas plasmáticas no interior dos vasos sanguíneos. Alterações vasculares na polpa dentária, tais como congestão vascular e aumento da angiogênese, em resposta às forças ortodônticas tem sido demonstrada em vários estudos (Cuogui *et al.*, 2018; Santamaria *et al.*, 2007; Derringer *et al.*, 1996). O aumento no número de vasos sanguíneos e na congestão vascular observados em estudos experimentais durante os primeiros três a sete dias após a aplicação da força é um fenômeno reversível (Abi-Ramia *et al.*, 2010; Nixon *et al.*, 1993; Shigehara, Matsuzaka & Inoue, 2006), sendo observado uma restauração no padrão de normalidade pulpar mesmo em casos com reabsorção radicular (Tripuwabhut *et al.*, 2010).

Alguns trabalhos têm registrado a diminuição no fluxo sanguíneo pulpar em resposta a movimentação ortodôntica (Sano, *et al.*, 2002; Hamersky *et al.*, 1980; Anstendig & Kronman, 1972), diferindo dos resultados encontrados no presente estudo experimental. As divergências de resultados de trabalhos utilizando diferentes metodologias sugere que o tipo de força, o tipo movimento dentário induzido e a idade, podem afetar diferentemente o tecido pulpar, aumentando ou diminuindo o fluxo sanguíneo no tecido. Além disso, a idade é um importante

fator uma vez que diminuição do suprimento sanguíneo para as células pulpares comumente ocorre com envelhecimento e pode alterar a resposta da polpa ao movimento dentário ortodôntico (Ersahan & Sabuncuoglu, 2018; Dale *et al.*, 2002).

O processo de remodelação tecidual que ocorre ao redor do dente durante processos aposicionais e reabsortivos, características da movimentação ortodôntica, requer uma alta demanda energética celular. Sendo assim, é biologicamente aceitável que o fluxo sanguíneo na polpa também aumente para suportar a demanda metabólica das células no tecido (Nixon *et al.*, 1993). De acordo com Massaro *et al.* (2009) as alterações nas taxas metabólicas do tecido pulpar, evidenciadas por aumento ou diminuição no fluxo sanguíneo observados durante a movimentação dentária em diferentes estudos, não estão relacionados a alterações histológicas, perda de viabilidade ou de vitalidade do tecido pulpar.

Analisando os resultados do estudo experimental e os aspectos biológicos que relacionam os hormônios sexuais a homeostasia dos tecidos orais, em relação a movimentação dentária induzida (MDI), esta foi maior em animais com déficit de testosterona. Já as análises histológicas da polpa em animais com deficiência de testosterona, apenas foram registradas alterações vasculares sem ocorrência de outros registros histopatológicos. Ambos os dados são importantes para fundamentar condutas clínicas personalizadas.

7. Conclusões

Assim, pode-se concluir que no modelo e design experimental utilizado no presente estudo:

- A movimentação dentária induzida foi maior nos animais submetidos à castração;
- A deficiência de testosterona não gerou alterações morfológicas e degenerativas na polpa durante a movimentação dentária;
- As alterações vasculares observadas nos animais decorrem do processo ortodôntico e são reversíveis.

8. Referências bibliográficas

Abi-Ramia LBP, Stuani AS, Stuani MBS, Mendes AM. Efeitos da Laserterapia de Baixa Intensidade e do Movimento Ortodôntico do Dente nas Polpas Dentárias em Ratos. **The Angle Orthodontist**, [S.L.], vol. 80, n.1, p. 116-122, jan. 2010.

Aguiar MC, Arana-Chavez VE. Ultrastructural and immuno cytochemical analyses of osteopontin in reactionary and reparative dentine formed after extrusion of upper rat incisors. **J Anat**. [S.L.], v. 210, n.4, p.418-27. 2007.

Almeida LHS. Influência da gestação no processo inflamatório da polpa dentária frente à agressão: Estudo experimental em ratos. 2014. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2014.

Anstendig HS, Kronman JH. A histological study of pulpal reaction to orthodontic tooth movement in dogs. **Angle Orthod**, 42 (1972), pp. 50-55

Armada L, de Castro Brasil S, Armada-Dias L, Bezerra J, Pereira RMR, Takayama L, Moreira Morais Dos Santos R, Gonçalves LS, Nascimento-Saba CCA. Effects of aging, gender, and hypogonadism on mandibular bone density. **J Investig Clin Dent**, 9(2):e12310, 2018.

Arslan, S.G., Arslan, H., Ketani, A., Hamamci, O. Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. **Acta Odontol Scand**, 65 (6): 319-23, 2007.

Bae Y, Yoshida A. Morphological foundations of pain processing in dental pulp. **Journal Of Oral Science**, [S.L.], v. 62, n. 2, p. 126-130, 2020.

Berkovitz BKB, Holland CR, Moxham BJ. (2004). Anatomia, Embriologia e Histologia, #. Edição, Editora Artmed, p. 149.

Bernard-Granger C, Gebeile-Chauty. Perte de vitalité: influence des procédures orthodontiques. **Orthod Fr**, 86: 161–167, 2015.

Bortolotti M, Laia D, Quintanilha J. Movimentação dentária induzida em dentes permanentes traumatizados. **RGO**. [S.L.], v.59, n. 0, p. 153-159, 2011.

Bowles WR, Burke R, Sabino M, Harding-Rose C, Lunos S, Hargreaves KM. Sex Differences in Neuropeptide Content and Release from Rat Dental Pulp. **Journal of Endodontics**, [S.L.], v. 37, n. 8, p. 1098-1101, ago. 2011.

Chin, K.Y., Ima-Nirwana, S. The effects of orchidectomy and supraphysiological testosterone administration on trabecular bone structure and gene expression in rats. **Aging Male**. 18(1):60-6, 2014.

Choi H, Kim T, Yun C, Kim J, Cho ES. Testicular acid phosphatase induces odontoblast differentiation and mineralization. **Cell And Tissue Research**, [S.L.], v. 364, n. 1, p. 95-103, 7 nov. 2015.

Consolaro RB. Análise do complexo dentino pulpar em dentes submetidos a movimentação dentaria induzida em ratos. 2005. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo, Bauru, 2005.

Consolaro A. Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas. 2 ed. Maringá: **Dental Press**; 2005.

Consolaro A. Alterações pulpares induzidas pelo tratamento ortodôntico: dogmas e falta de informações. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 15-17, fev. 2007.

Consolaro A, Consolaro RB. Reabsorção interna não tem como ser induzida pelo tratamento ortodôntico: a causa é o traumatismo dentário! **Rev Clín Ortod Dental Press**. v. 12, n. 6, p.102-106. 2013.

Consolaro A, Consolaro RB. There is no pulp necrosis or calcific metamorphosis of pulp induced by orthodontic treatment: biological basis. **Dental Press Journal Of Orthodontics**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 36-42, ago. 2018.

Cuoghi OA, Faria LP, Ervolino E, Barioni SRP, Topolski F, Arana-Chavez VE, Mendonça MR. Pulp analysis of teeth submitted to different types of forces: a histological study in rats. **Journal of Applied Oral Science**, [S.L.], v. 26, p. 1102-1116, 4 out. 2018.

Cuoghi OA; Topolski F, Faria LP, Ervolino E, Micheletti KR, Miranda-Zamalloa YM, Moresca R, Moro A, Mendonça MR. Correlation between pain and hyalinization during tooth movement induced by different types of force. **The Angle Orthodontist**, [S.L.], v. 89, n. 5, p. 788-796, 11 mar. 2019.

Dahhas FY, El-Bialy T, Afity AR, Hassan AH. Effects of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Orthodontic Tooth Movement and Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption in Ovariectomized Osteoporotic Rats. **Ultrasound In Medicine & Biology**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 808-814, mar. 2016.

Dai Q, Zhou S, Zhang PMA, Ha N, Yang X, Yu Z, Fang B, Jiang L. Force-induced increased osteogenesis enables accelerated orthodontic tooth movement in ovariectomized rats. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-18, 20 jun. 2017.

Dale JB, Sarich SL, Bretz TM, Hatton JF, Zachow RJ. Hormonal Regulation of Androgen Receptor Messenger Ribonucleic Acid Expression in Human Tooth Pulp. **Journal Of Dental Research**, [S.L.], v. 81, n. 5, p. 360-365, maio 2002.

Davey R, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. **The Clinical Biochemist Reviews**, [S.L.], v. 1, n. 7, p. 14-26, jan. 2016.

Derringer, K.A., Jagers, D.C., Linden R.W. Angiogenesis in human dental pulp following orthodontic tooth movement. **J Dent Res**, 75 (10) (1996), p. 1761-1766.

Ersahan, S., Sabuncuoglu, F.A. Effect of age on pulpal blood flow in human teeth during orthodontic movement. **J Oral Sci** 2018;60(3):446-452.

Gonzales. C., Hotokezaka H, Yoshimatsu M, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N. Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar. **Angle Orthod.** 2008 May;78(3):502-9.

Graber TM. Ortodontia: princípios e técnicas atuais. Apud: Vanarsdall JR., R. L. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan 2002.

Grünheid, T., Morbach, B.A., Zenter, A. Pulpal cellular reactions to experimental tooth movement in rats. **Oral Surg**, 104 (2007), pp. 434-441

Hamersky PA, Weimer AD, Taintor JF. The effect of orthodontic force application on the pulpal tissue respiration rate in the human premolar. **Am J Orthod Dentofac Orthop**. 1980; 77:368-78

Han G, Hu M, Zhang Y, Jiang H. Pulp vitality and histologic changes in human dental pulp after the application of moderate and severe intrusive orthodontic forces. **American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics**, [S.L.], v. 144, n. 4, p. 518-522, out. 2013.

Heller IJ, Nanda R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement. **American Journal Of Orthodontics**, [S.L.], v. 75, n. 3, p. 239-258, mar. 1979.

Houari S, Loiodice S, Jedeon K, Berdal A, Babajko S. Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 71, n. 8, p. 327-345, 2 nov. 2016.

Iglesias-Linares, A., Morford, L.A., Hartsfield, J.K. Bone Density and Dental External Apical Root Resorption. **Curr Osteoporos Rep**. 2016 Dec; 14(6): 292–309.

Inaba T, Kobayashi T, Tsutsui TW, Ogawa M, Uchida M, Tsutsui T. Expression status of mRNA for sex hormone receptors in human dental pulp cells and the response to sex hormones in the cells. **Archives of Oral Biology**, [S.L.], v. 58, n. 8, p. 943-950, ago. 2013.

Javed F, Al-Kheraif AA, Romanos EB, Romanos GE. Influence of orthodontic forces on human dental pulp: a systematic review. **Arch Oral Biol**. 2015 Feb;60(2):347-56

Jedeon K, Loiodice S, Salhi K, Normand ML, Houari S, Chaloyard J, Berdal A, Babajko S. Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: an additional way for endocrine-

disrupting chemicals to affect enamel synthesis. **Endocrinology**, [S.L.], v. 157, n. 11, p. 4287-4296, 29 set. 2016.

Jena D, Balakrishna K, Singh S, Naqvi ZA, Lanje A, Arora N. A Retrospective Analysis of Pulp Stones in Patients following Orthodontic Treatment. **J Contemp Dent Pract**. 2018 Sep 1;19(9):1095-1099.

Jukić S, Prić-Mehlčić G, Talan-Hranilović J, Mileć, I; Jegović S, Anić I. Estrogen receptors in human pulp tissue. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, **Oral Radiology and Endodontology**, [S.L.], v. 95, n. 3, p. 340-344, mar. 2003.

Kawano H, Sato T, Yamada T, Matsumoto T, Sekine K, Watanabe T, Nakamura T, Fukuda T, Yoshimura K, Yoshizawa T. Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 100, n. 16, p. 9416-9421, 18 jul. 2003.

Khosla, S., Monroe, D.G. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. **Cold Spring Harb Perspect Med** 8 (1): a031211, 2018.

Korkmaz YN, Aydin ZU, Sarioglu B. Orthodontic Treatment and Pulp Stone Formation: is there a relationship? **Clinical And Experimental Health Sciences**, [S.L.], p. 340-345, 31 ago. 2019.

Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 129, n. 4, p. 469-481, Apr. 2006.

Lazzaretti DN. Avaliação histológica do tecido pulpar humano pós-intrusão ortodôntica. 2013. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade Estadual de Santa Maria, Santa Maria, 2013.

Leonardi DP, Giovanini AF, Almeida S, Schramm CA, Baratto-Filho F. Pulp and periapical pathologies. **RSBO**. [S.L.], v.8, n. 4, p. 47-61. 2011.

Manokawinchoke J, Ritprajak P, Osathanon T, Pavasant P. Estradiol induces osteoprotegerin expression by human dental pulp cells. **Odontology**, [S.L.], v. 104, n. 1, p. 10-18, 26 set. 2014.

Massaro CS, Consolaro RB, Santamaria M, Consolaro MFM, Consolaro A. Analysis of the dentin-pulp complex in teeth submitted to orthodontic movement in rats. *Journal Of Applied Oral Science*, [S.L.], v. 17, n. , p. 35-42, 2009.

Matsumoto Y, Sringskamboriboon S, Ono T. Proinflammatory mediators related to orthodontically induced periapical root resorption in rat mandibular molars. **European Journal of Orthodontics**. [S.L.], v.39, n. 6, p. 686–691. 2017.

Morotomi T, Washio A, Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. **Japanese Dental Science Review**, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 5-11, nov. 2019.

Nixon, CE, Saviano JA, King GJ, Keeling SD. Histomorphometric study of dental pulp during orthodontic tooth movement. **J Endod** 1993 Jan;19(1):13-6.

Oliveira D, Puttini IO, Gomes-Ferreira PHS, Palin LP, Matsmoto MA, Okamoto R. Effect of intermittent teriparatide (PTH 1-34) on the alveolar healing process in orchietomized rats. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 2313-2322, 6 out. 2018.

Ramazanzadeh BA, Sahhafian A, Mohtasham N, Hassanzadeh N, Jahanbin A, Shakeri MT. Histological changes in human dental pulp following application of intrusive and extrusive orthodontic forces. **Journal Of Oral Science**, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 109-115, 2009.

Rana K, Davey R. Human androgen deficiency: insights gained from androgen receptor knockout mouse models. **Asian Journal Of Andrology**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 169, 2014.

Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement--a critical review and a proposed solution. **Eur J Orthod**, v. 26, n. 5, p. 483-90, Oct, 2004.

Sano Y. The effect of continuous intrusive force on human pulpal blood flow. **The European Journal Of Orthodontics**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 159-166, 1 abr. 2002.

Santamaria M. Initial changes in pulpal microvasculature during orthodontic tooth movement: a stereological study. **The European Journal Of Orthodontics**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 217-220, 17 out. 2006.

Santamaria M, Milagres D, Iyomasa MM, Stuani MBS, Ruellas ACO. Initial pulp changes during orthodontic movement: histomorphological evaluation. **Braz Dent J**, v.18 (1), p. 34-39, 2007.

Seifi M, Ezzati B, Saedi S, Hedayati M. The Effect of Ovariectomy and Orchiectomy on Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Wistar Rats. **J Dent (Shiraz)**. 2015 Dec;16(4):302-9.

Soares DG. Complexo dentino-pulpar:fisiologia e resposta às injúrias. S.L: Editora Artes Médicas Ltda,p. 2-24. 2014.

Shigehara S, Matsuzaka K, Inoue T. Morphohistological change and expression of HSP70, osteopontin and osteocalcin mRNAs in rat dental pulp cells with orthodontic tooth movement. **The Bulletin of Tokyo Dental College**. 2006; 47:117–124.

Tem Cate N. *Histologia Oral*, 8ª. Edição, Editora Elsevier, p. 187.

Tripuwabhut P, Brudvik P, Fristad I, Rethnam S. Experimental orthodontic tooth movement and extensive root resorption: periodontal and pulpal changes. **European Journal of Oral Sciences**. 2010; 118:596–603.

Von Bönl M, Ren Y, Kuijpers-Jagtman AM, Fudalej PS, Maltha JC. Age-related changes of dental pulp tissue after experimental tooth movement in rats. **Peerj**, [S.L.], v. 4, p. 1625-1641, 25 jan. 2016.

Wang Q, Kessler MJ, Kensler TB, Dechow PC. The mandibles of castrated male rhesus macaques (*Macaca mulatta*): the effects of orchidectomy on bone and teeth. **American Journal Of Physical Anthropology**, [S.L.], v. 159, n. 1, p. 31-51, 21 ago. 2015.

Wang Y. Effects of Low-Dose Testosterone Undecanoate Treatment on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Elderly Male Osteoporosis with Low Serum Testosterone. **International Journal Of Endocrinology**. [S.L.], p. 1-6. Jan. 2013.

Xu T, Yan M, Wang Y, Wang Z, Xie L, Tang C, Zhang G, Yu J. Estrogen deficiency reduces the dentinogenic capacity of rat lower incisors. **J Mol Hist** 45:11–19, 2014.

Yu C, Abbott P. An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury. **Australian Dental Journal**, [S.L.], v. 52, p. 14-26, mar. 2007.

Zhou J, Yang F, Xu X, Feng G, Chen J, Song J, Dai H. Dynamic Evaluation of Orthodontically-Induced Tooth Movement, Root Resorption, and Alveolar Bone Remodeling in Rats by in Vivo Micro-Computed Tomography. **Med Sci Monit**. 2018; 24: 8306–8314.

ANEXOS



Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comitê de Ética no Uso de Animais - CEUA

Autorização

O protocolo intitulado "Estudo dos efeitos da deficiência de testosterona sobre o periodonto e reabsorção radicular durante a movimentação dentária induzida em molares traumatizados: estudo experimental em ratos", sob a responsabilidade de Elaine Manoela Porto Amorim que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica encontra-se Aprovado para execução, está de acordo com as Normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do UNIOESTE em reunião de 24/11/2017.

FINALIDADE	Pesquisa Científica
Vigência da autorização	05/02/2018 - 31/07/2018
Espécie/tinhagem/raça	Rato heterogênico: Ratus norvegicus, Wistar
N. de animais	80
Peso/idade	230g/50 dias
Sexo	Masculino
Origem	Biotério Central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE - Campus Cascavel - PR.

Cascavel, 30/11/2017


Prof. Dr. Dirceu Baumgartner

Portaria 3730/2016 – G