

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Influência do tratamento prolongado com glicocorticóides
intra-nasais no epitélio nasal, no osso alveolar e na
movimentação dentária induzida ortodonticamente em
ratos**

DANIELLE MORELLO PARK

Ribeirão Preto

- 2009 -

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIELLE MORELLO PARK

**Influência do tratamento prolongado com glicocorticóides
intra-nasais no epitélio nasal, no osso alveolar e na
movimentação dentária induzida ortodonticamente em
ratos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Morfofisiologia das Estruturas Faciais.

Orientadora: Profa. Dra. Wilma T. Anselmo-Lima

Ribeirão Preto

- 2009 -

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Park, Danielle Morello

Influência do tratamento prolongado com glicocorticóides intranasais no epitélio nasal, no osso alveolar e na movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratos. Ribeirão Preto, 2009.

80p.: il.; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Morfofisiologia das Estruturas Faciais.

Orientadora: Anselmo-Lima, Wilma Terezinha.

1. Rato. 2. Epitélio nasal. 3. Movimentação dentária. 4. Osso alveolar. 5. Glicocorticóides.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Danielle Morello Park

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Morfofisiologia da
Estruturas Faciais.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

"A realidade é que o homem que pensa, e por isso mesmo se encontra isolado no seu pensar, deve saber que os chamados empecos, os chamados obstáculos, as chamadas derrotas, são a única rota para possíveis vitórias. As idéias, se são genuínas, triunfam unicamente depois de um caminho espinhoso ..."

Prof. Milton de Almeida Santos

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Hélio e Dirce, pelo amor extremo e dedicação de uma vida inteira, pelo apoio incondicional e pelas orações que tanto me fortaleceram. Obrigada por me mostrarem com seus exemplos que nossas conquistas são mais valiosas quando alcançadas com esforço, honestidade e ética.

Ao meu amor Sae Jin, pela compreensão e apoio irrestritos e pelo profundo respeito aos meus ideais. Seu amor e companheirismo me fortaleceram e foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

À minha filha Maria Eugênia, “presentinho de Deus”, por tornar-me uma pessoa melhor a cada dia e por suportar com carinho minha ausência. Obrigada por fazer absolutamente tudo valer a pena.

Eu os amo muito e os dedico esta e todas as conquistas de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Wilma T. Anselmo-Lima, minha orientadora, pelo exemplo de dedicação e amor a carreira docente. Gostaria de lhe agradecer imensamente a compreensão, o apoio e a confiança em mim depositada. Espero poder contar sempre com sua orientação, carinho e amizade.

À Professora Doutora Teresa Lúcia C. Lamano, por seu fundamental auxílio na elaboração deste trabalho e pelos conhecimentos transmitidos. Sua amizade, segurança e serenidade sempre me fizeram muito bem e certamente tornaram meu trabalho menos árduo.

À Professora Doutora Janete A. Anselmo-Franci por tornar possível a elaboração deste trabalho, pelo constante incentivo, e pelo exemplo de dedicação e dignidade com que produz ciência. Sua participação foi fundamental para a minha formação científica.

Minha gratidão, respeito e admiração.

A Deus, por ter me concedido a graça de estar viva e feliz e por iluminar o meu caminho.

Aos meus familiares queridos, pelo enorme carinho e apoio constante em todos os momentos desta trajetória, em especial à minha avó Joanna Zocolaro Scaldelai (in memoriam) pelo exemplo de luta, de fé, de otimismo, de esperança e de amor à vida.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP, na pessoa do Diretor Prof. Dr. Benedito Carlos Maciel.

À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto / USP, na pessoa do Diretor Prof. Dr. Osvaldo Luiz Bezon.

Aos Docentes das Disciplinas por mim frequentadas durante o Curso de Doutorado, pelos valiosos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Valdemar Mallet da Rocha Barros, Professor da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto / USP, amigo de todas as horas, por despertar em mim o espírito crítico e o gosto pela docência e pesquisa. Seu exemplo de amor e doação me inspira e alimenta meu desejo de seguir a carreira docente.

Ao Prof. Dr. Celso Rodrigues Franci, Professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP, por sua enorme colaboração na fase de dosagem hormonal.

Ao Prof. Dr. Adalberto Luiz Rosa, Professor da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto / USP pelas valiosas sugestões durante a execução deste trabalho.

À Profa. Dra. Juliana M. Teófilo, Professora da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto / USP, pelo auxílio na padronização da análise histomorfométrica.

Às Sras. Vani Maria Alves Correa, Maria Dolores Seabra Ferreira, Maria Teresa Percinoto Maglia e Maria Rossato, pela fundamental colaboração nos procedimentos histológicos.

Aos Srs. Ruither de Oliveira Gomes Carolino e Maicon Renato da Silva, pelo enorme auxílio durante a fase experimental deste trabalho.

Aos Funcionários do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e Pescoço, em especial à Sra. Cecília Onofre, pela presteza e atenção a mim dedicada.

Aos meus colegas do Laboratório de Neuroendocrinologia da FORP / USP, pelo absolutamente produtivo e gratificante convívio.

À aluna de Iniciação Científica Karina Lencioni pela importante colaboração na execução da parte prática deste trabalho.

A todos os meus amigos queridos, pelo incentivo, carinho e por torcerem honestamente por minha vitória. Sem o apoio de vocês, certamente seria muito mais sofrido transpor as barreiras desta caminhada.

À FAPESP pelo auxílio financeiro.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vias neuroendócrinas envolvendo o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal).....	12
Figura 2 - Vista oclusal do aparelho ortodôntico utilizado, constituído de um segmento de mola fechada, fixada ao incisivo e primeiro molar superior direito do animal	29
Figura 3 - Representação esquemática da face mesial do primeiro molar e face distal do terceiro molar superior nos hemiarcos direito e esquerdo, utilizadas como referência para realização da medida linear entre estes dentes	31
Figura 4 – Dissecção da maxila. A: separação das hemi-maxilas no nível do plano sagital mediano. B e C: hemi-maxilas separadas.....	32
Figura 5 - Aspecto da hemi-maxila após redução. A: vista lateral. B: vista oclusal.....	32
Figura 6 – A: Visão lateral da cavidade nasal do animal, após remoção do septo nasal. B; Segmento de tecido da porção posterior da concha nasal média (seta) após ser removido para processamento e análise morfológica microscópica	33
Figura 7 - Representação esquemática da área anatômica analisada (seta cheia) utilizando sistema de análise de imagem, nos hemiarcos com e sem movimentação ortodôntica. Setas vazias: sentido da movimentação ortodôntica	35
Figura 8 - Variação de peso corporal (gramas) dos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P).....	38
Figura 9 - Concentração plasmática de corticosterona (mediana e intervalos interquartis) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (teste estatístico de Kruskal-Wallis - letras diferentes assinalam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos: A ≠ B, p < 0,0001)	39
Figura 10 - Distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar (média ± EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (teste t de Student para amostras pareadas para comparação entre os lados sem e com movimentação dentária - *diferença estatisticamente significantes: p < 0,0001) ..	40
Figura 11 - Magnitude da movimentação dentária (média ± EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (ANOVA seguida do teste de Tukey para comparação entre os grupos - letras diferentes assinalam diferenças estatisticamente significantes: A ≠ B, p < 0,001)	41

- Figura 12** - Área de osso alveolar medida em área teste nos lados com e sem movimentação dentária (média \pm EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (teste t de Student para amostras pareadas para comparação entre os lados sem e com movimentação dentaria e ANOVA e teste de Tukey para comparação entre os grupos)42
- Figura 13** – Concha nasal média de rato do grupo controle (C). Aparência normal do epitélio (seta vazia) e da lâmina própria (seta cheia). H.E., 400x43
- Figura 14** – Concha nasal média de rato tratado com mometasona (grupo M). Aparência normal do epitélio apenas com leve exocitose leucocitária (seta cheia). Presença de cílios (seta vazia). H.E., 400x44
- Figura 15** – Concha nasal média de rato tratado com triancinolona (grupo T). Inflamação crônica moderada no epitélio e lâmina própria (seta cheia), com alteração reativa do epitélio (seta vazia). Ausência de cílios (*). H.E., 400x.....45
- Figura 16** – Concha nasal média de rato tratado com metilprednisolona (grupo P). Aparência normal do epitélio (seta cheia) e da lâmina própria (seta vazia). Presença de cílios. H.E., 400x46

RESUMO

PARK, D. M. **Influência do tratamento prolongado com glicocorticóides intra-nasais no epitélio nasal, no osso alveolar e na movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratos.** 809f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

O sucesso do tratamento ortodôntico depende, entre outros fatores da remodelação óssea. Vários hormônios, dentre os quais podemos destacar os glicocorticóides, desempenham importante papel no metabolismo ósseo. No entanto, a influência de alterações nas concentrações plasmáticas destes hormônios na reabsorção óssea decorrente de tratamento ortodôntico ainda é pouco conhecida, bem como sua influência no epitélio nasal normal ainda foi pouco estudada. Este trabalho teve por objetivo analisar a possível ação de dois glicocorticóides intra-nasais, comparativamente à de um glicocorticóide de administração sistêmica, no epitélio nasal, no osso alveolar e na movimentação dentária induzida ortodonticamente, em ratos.

Os animais foram tratados diariamente com furoato de mometasona intra-nasal, acetato de triancinolona intra-nasal e succinato sódico de metilprednisolona subcutâneo por 7 semanas e foram submetidos à movimentação ortodôntica nos 7 últimos dias de experimento. Um aparelho ortodôntico foi instalado no incisivo e primeiro molar superior direito, com uma força inicial de 75 gramas.

A análise histomorfométrica do osso alveolar mostrou que o tratamento com metilprednisolona, assim como com triancinolona, tende a provocar diminuição na área de trabéculas ósseas alveolares, tanto no lado submetido à movimentação dentária quanto no lado sem movimentação. O tratamento com metilprednisolona aumenta a magnitude da movimentação dentária, enquanto o tratamento com mometasona ou com triancinolona provoca apenas uma tendência a valores aumentados de movimentação dentária induzida ortodonticamente. Importantes alterações morfológicas no epitélio nasal foram observadas nos animais tratados com triancinolona.

Palavras-chave: Rato. Epitélio nasal. Movimentação dentária. Osso alveolar. Glicocorticóides.

Summary

SUMMARY

PARK, D.M. **Effect of long-term use of intranasal glucocorticoids on nasal epithelium, dental alveolar bone, and orthodontically induced dental movement in rats.** 80f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2009.

An orthodontic treatment depends among many factors on bone remodeling. Several hormones, including glucocorticoids, play a key role in bone turnover. Despite the well-known effects of glucocorticoids on bone metabolism the influence of variations in plasmatic concentrations of them on bone resorption and nasal epithelium due to orthodontic treatment remain to be determined.

This study aimed at investigating the effect of intranasal glucocorticoids compared to systemic glucocorticoid on nasal epithelium, dental alveolar bone, and orthodontically induced dental movement in rats.

Rats were treated daily with intranasal mometasone furoate, intranasal triamcionole acetone and subcutaneous sodium succinil methylprednisona for seven weeks and submitted to orthodontic dental movement for the last seven days of experimentation. An orthodontic device was placed in the incisive and right first upper molar with an initial force of 75 g. The contralateral hemiarc was used as untreated control.

Histomorphometric analysis of dental alveolar bone showed that treatments with triamcionole and methylprednisona tend to reduce but nonstatistically significant the bone trabeculae areas in both hemiarc irrespective the treatment. Treatment with methylprednisona increase the magnitude of dental orthodontic movement while treatments with mometasone and triamcionole tend to raise the orthodontic movement.

Important morphological modifications of nasal epithelium were observed in rats treated with triamcionole.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1. Ação sistêmica dos glicocorticóides.....	21
2.2. Glicocorticóides e metabolismo ósseo.....	25
2.3. Movimentação ortodôntica em ratos.....	27
2.3.1. Movimentação ortodôntica e glicocorticóides.....	24
2.4. Glicocorticóides e epitélio nasal normal.....	30
3.OBJETIVOS	31
4. MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1. Amostra.....	34
4.2. Planejamento experimental.....	34
4.2.1. Representação gráfica do planejamento experimental.....	35
4.2.2. Descrição do planejamento experimental.....	36
4.3. Verificação do peso dos ratos.....	37
4.4. Tratamento com glicocorticoide.....	37
4.5. Anestesia.....	37
4.6. Aparelho ortodôntico.....	38
4.7. Eutanásia dos animais.....	39
4.8. Coleta de sangue.....	39
4.9. Dosagem de corticosterona.....	40
4.10. Medida linear entre primeiro e terceiro molar.....	40
4.11. Dissecção da maxila.....	41
4.12. Dissecção das narinas.....	42
4.13. Procedimento histológico.....	43
4.14. Análise histológica descritiva do epitélio nasal.....	44
4.15. Análise histomorfométrica do osso alveolar.....	44
4.16. Análise estatística.....	45
5. RESULTADOS	47
5.1. Peso Corporal.....	48
5.2. Concentração Plasmática de Corticosterona.....	49
5.3. Movimentação Dentária.....	49
5.4. Área de osso alveolar.....	51
5.5. Epitélio Nasal.....	52
6. DISCUSSÃO	57

7. CONCLUSÕES.....	64
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
9. ANEXOS.....	73

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

1.INTRODUÇÃO

O sucesso do tratamento ortodôntico depende, entre outros fatores da remodelação óssea que, quando bem sucedida, promove menor dano tecidual, menor dor e movimento dentário mais rápido, resultando em um período mais curto de tratamento e em estabilidade a longo-prazo (LEE, 1990). Fatores locais como citocinas e fatores de crescimento, bem como fatores sistêmicos, entre os quais destacam-se os hormônios, influenciam a ativação e resposta das células do ligamento periodontal e osso alveolar durante o movimento dentário (TYROVOLA & SPYROPOULOS, 2001).

Diversos trabalhos foram realizados com o objetivo de estabelecer a relação entre níveis plasmáticos hormonais, particularmente de glicocorticóides, e o metabolismo ósseo. Evidências mostraram que estes esteróides desempenham importante papel no metabolismo ósseo, promovendo equilíbrio entre formação e reabsorção, mantendo desta maneira um padrão ósseo normal. Assim, alterações nas concentrações plasmáticas de glicocorticóides estão associadas à alteração neste equilíbrio, resultando em significativa alteração na homeostasia do tecido ósseo (ONG et al., 2000).

O mecanismo pelo qual os glicocorticóides agem no tecido ósseo já foi bem definido. Acredita-se que estes hormônios agem diretamente nos osteoblastos promovendo diminuição da síntese de colágeno, assim como nas células osteoprogenitoras, impedindo a diferenciação em osteoblastos (LEMS et al., 1995). Assim, quando glicocorticóides são utilizados em altas doses ou por longo período de tempo, podem ser observados alguns efeitos colaterais, como a osteoporose (CHAVASSIEUX et al., 1993). Estes esteróides também causam redução da massa óssea indiretamente pela inibição das gonadotrofinas e hormônios sexuais, bem como pela ativação do paratormônio (DELANY et al., 1994).

Embora os glicocorticóides exerçam efeitos no metabolismo ósseo, a influência de alterações nas concentrações plasmáticas destes hormônios na reabsorção óssea decorrente de tratamento ortodôntico ainda é pouco

conhecida. No entanto, existem evidências de que a movimentação ortodôntica é maior em ratos tratados com glicocorticóides administrados por via subcutânea, sendo este efeito possivelmente decorrente da indução de um hiperparatireoidismo secundário (ASHCRAFT et al., 1992; KALIA et al., 2004).

Os glicocorticóides estão disponíveis no mercado em diferentes formulações para serem administrados por via endovenosa, oral, inalatória e intra-nasal. Visando minimizar os efeitos colaterais provocados por estes medicamentos e diminuir a dose total requerida para obtenção do efeito desejado, atualmente tem se empregado os glicocorticóides por via intra-nasal (SZEFLER, 2001).

Assim, estes corticóides são amplamente utilizados em tratamentos de pacientes respiradores bucais portadores de rinite alérgica, rinosinusite crônica, rinite não alérgica e pólipos nasais. Considerando que a prevalência de problemas respiratórios tem aumentado nos últimos anos e sendo a respiração bucal um fator importante na etiologia das má oclusões, um número grande de pacientes submetidos ao tratamento ortodôntico pode apresentar alterações no metabolismo ósseo alveolar decorrente do uso destes esteróides (KALIA et al., 2004), reforçando a necessidade da obtenção de informações acerca do uso destes medicamentos previamente ao tratamento ortodôntico. No entanto, nenhum trabalho científico foi encontrado na literatura consultada abordando os efeitos dos glicocorticóides intra-nasais sobre a remodelação óssea alveolar e movimentação ortodôntica. Sendo a qualidade da movimentação dentária essencial para o êxito do tratamento, o conhecimento e o controle dos fatores que interferem nesta movimentação tornam-se imprescindíveis à Ortodontia.

Assim sendo, visando oferecer melhor atendimento a este tipo de paciente, torna-se de fundamental importância o conhecimento dos fatores sistêmicos que podem interferir no resultado do tratamento ortodôntico oferecido.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura foi subdividida em quatro partes. A primeira delas trata da ação sistêmica dos glicocorticóides, a segunda, aborda uma revisão sobre glicocorticóides e sua ação no tecido ósseo, a terceira parte trata da movimentação ortodôntica em ratos e a possível influência dos glicocorticóides nesta movimentação e, a quarta, enfoca o efeito destas drogas no epitélio nasal.

2.1. Ação sistêmica dos glicocorticóides

Os glicocorticóides são hormônios derivados do colesterol e apresentam estrutura química contendo 21 átomos de carbono. São secretados pelo córtex das glândulas adrenais ou supra-renais, localizadas nos pólos superiores dos rins. Seu principal representante em humanos é o cortisol, também conhecido como hidrocortisona. Pequena atividade glicocorticóide é também proporcionada pela corticosterona e, em menor quantidade, pela cortisona (GUYTON & HALL, 1997).

A secreção dos corticosteróides é controlada quase que inteiramente pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também chamado de corticotrofina, secretado pela hipófise anterior, que por sua vez, é controlado pelo hormônio liberador de corticotrofina. Este hormônio é secretado nos plexos capilares primários do sistema porta hipofisários, na eminência média do hipotálamo e, em seguida, levado à hipófise anterior, onde induz a secreção de ACTH (COSTANZO, 1999). Esta seqüência de eventos determina o funcionamento do denominado eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que pode ser observado na Figura 1.

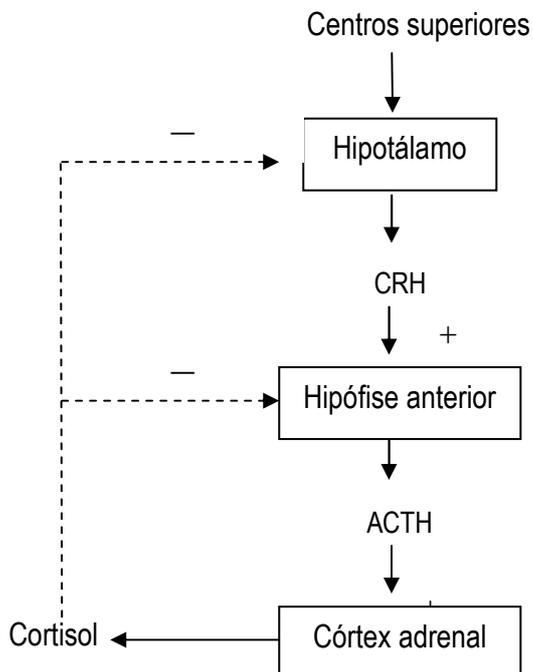


Figura 1: Vias neuroendócrinas envolvendo o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal)

Em condições normais os glicocorticóides influenciam o metabolismo de carboidratos, de proteínas e de gorduras, além de possuir ação anti-inflamatória e imunossupressora. Atuam também no tecido ósseo aumentando a diferenciação de osteoblastos, tendo portanto um efeito anabólico neste tecido (GUYTON & HALL, 1997).

A partir de 1949, doses farmacológicas de glicocorticóides passaram a ser utilizadas sistemicamente para terapêutica, em razão de seu potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Atualmente, diversos corticosteróides tem sido empregados no tratamento de várias doenças como artrite, doenças alérgicas, sanguíneas, renais e neoplásicas (TYROVOLA & SPYROPOULOS, 2001). Entretanto, a administração sistêmica de glicocorticóides foi associada a efeitos colaterais importantes, destacando-se a alteração no metabolismo ósseo podendo levar o indivíduo a um quadro de osteoporose. Tratamentos de longa duração com corticosteróides podem resultar em significativa supressão do eixo HPA, principalmente por meio da interação destas drogas com os

receptores para glicocorticóides, e ainda podem diminuir a secreção de ACTH, podendo causar atrofia e insuficiência adrenal (ORTH & KOVACS, 1998).

Atualmente estão disponíveis no mercado glicocorticóides sintéticos em diferentes formulações para serem administrados por diferentes vias, dentre elas a intra-nasal. Glicocorticóides intra-nasais têm sido utilizados com objetivo de otimizar os efeitos tópicos e minimizar os efeitos sistêmicos, entretanto, existem grandes diferenças entre os glicocorticóides intra-nasais com relação às suas propriedades farmacológicas (BONER, 2001). Assim, embora os glicocorticóides intra-nasais possuam ação local, parte deles pode ser absorvida sistemicamente (SZEFLER, 2001).

Derendorf & Meltzer (2008), afirmaram que nos últimos anos houve um crescente entendimento acerca da farmacologia dos receptores para glicocorticóides, viabilizando desta forma, o desenvolvimento glicocorticóides intra-nasais mais potentes, com maior ação local e com mínimo risco de ação sistêmica. Segundo estes autores, a taxa de absorção sistêmica da triancinolona encontra-se por volta de 45% enquanto que a da mometasona é de 0,1%.

A ocorrência e severidade dos efeitos adversos dos glicocorticóides intra-nasais dependem de inúmeras variáveis, como podemos destacar as características da droga, dosagem e susceptibilidade do paciente. Em geral, estes efeitos não representam problema em indivíduos adultos (MYGIND, 1996). Entretanto, o risco torna-se maior nos pacientes que são tratados com corticosteróides intra-nasal e inalatório concomitantemente para tratamento de asma e rinite (TOOGOOD et al., 1982) e em crianças, pois recebem proporcionalmente doses maiores, em base de $\mu\text{g}/\text{kg}$ que os adultos (KAMADA et al., 1992).

Brannan et al. (1997), avaliaram 96 crianças de 3 a 12 anos de idade, submetidas a tratamento de rinite alérgica com uma atomização diária de 50 μg , 100 μg , 200 μg de mometasona ou placebo por 7 e 14 dias. A avaliação foi feita empregando “24 hours urinary free-cortisol” e “cosyntropin stimulation test”. Os

autores sugeriram que a mometasona intra-nasal é bem tolerada por crianças nesta faixa etária.

Em adultos voluntários, tratados por 36 dias com 200µg ou 400µg de furoato de mometasona uma vez ao dia, não foi observado qualquer efeito na função adrenal, quando avaliado com “consytropin stimulation” (LIPWORTH & WILSON, 1998).

Wilson et al. (1998) realizaram um estudo visando analisar os efeitos de três glicocorticóides intra-nasais na função do eixo HPA, por meio da excreção urinária de creatinina e cortisol e também através da determinação das concentração plasmática de cortisol. Assim, 16 indivíduos sadios com média de idade de 30,7 anos foram tratados por 4 dias com as seguintes drogas, 200µg/dia de propionato de fluticasona, 220µg/dia de acetono de triancinolona e 336 µg/dia de dipropionato de beclometasona. Concluíram que a supressão do “overnight urinary cortisol” foi de 43% para propionato de fluticasona, 23% para acetono de triancinolona e 21% para dipropionato de beclometasona, alcançando significância estatística apenas para propionato de fluticasona. Os valores das concentrações plasmáticas de cortisol antes ou após estimulação com ACTH não apresentaram diferenças significantes.

Com objetivo de avaliar os efeitos do acetono de triancinolona e propionato de fluticasona intra-nasais na função do eixo HPA, Skoner et al. (2003) submeteram 59 crianças com media de idade de 7,2 anos ao tratamento por duas semanas com 110 µg/dia e 220 µg/dia de acetono de triancinolona e 200µg/dia de propionato de fluticasona, comparados com placebo. O intervalo entre tratamentos foi de 2 semanas. A função do eixo HPA foi medida usando “12-hours overnight urinary cortisol levels”. Em contraste com o propionato de fluticasona, a administração intra-nasal de acetono de triancinolona não afetou significativamente a função do eixo HPA.

Schuetz et al. (2008), investigaram a função do eixo HPA em pacientes adultos, submetidos à tratamento de acordo com o seguinte esquema, uma dose de 40 mg de metilprednisolona (Solumedrol) injetável no primeiro dia, seguida de administração de 40 mg diária de prednisolona (Prednisolone) via

oral por 13 dias, com objetivo de tratamento de exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica. Os pacientes foram avaliados no segundo e último dia de tratamento e 2, 7 e 21 dias pós-tratamento, por meio de dosagens dos níveis de cortisol basal e em resposta à estimulação com baixa dose de ACTH (1 µg). Observaram imediata e prolongada supressão do eixo HPA.

2.2. Glicocorticóides e metabolismo ósseo

O tecido ósseo sofre constante remodelação durante toda a vida do organismo, processo este que inclui formação osteoblástica e absorção osteoclástica (JEFFCOAT & CHESTNUT, 1993). Numerosos fatores, sistêmicos e locais, controlam a formação, absorção e remodelação do tecido ósseo, destacando-se o paratormônio e a 1,25-(OH)₂ vitamina D₃, além da calcitonina, insulina, hormônios da tireóide, hormônios de crescimento e glicocorticóides (BILEZIKIAN et al., 1996). O cortisol é essencial, em doses fisiológicas, para a homeostasia do tecido ósseo, controlando a diferenciação e função dos osteoblastos e osteoclastos, e modulando os efeitos de outros hormônios e mediadores da função celular. No entanto, em doses supra-fisiológicas, os glicocorticóides podem inibir a formação óssea, levando a um desequilíbrio no seu metabolismo, com predomínio de absorção sobre a formação de osso (LUKERT & KREAM, 1996).

De acordo com Canalis & Delany (2002), os glicocorticóides apresentam importantes efeitos na função das células ósseas, podendo atuar no seu metabolismo de forma direta ou indireta. A ação indireta dos glicocorticóides no tecido ósseo se dá por meio da diminuição da absorção intestinal de cálcio e aumento na sua excreção urinária. Além disso, promove ainda diminuição da ação da 1,25-(OH)₂ vitamina D₃, aumento da secreção de paratormônio, diminuição da secreção de hormônios sexuais e de fatores de crescimento.

Os glicocorticóides podem atuar diretamente nas células ósseas no sentido de aumentar a absorção, estimulando a osteoclastogênese, aumentando a expressão de RANK *ligand* e de colagenase e diminuindo a

expressão de osteoprotegerina. No entanto, o efeito mais significativo dos glicocorticóides no osso é a inibição da formação óssea, que acontece em consequência da diminuição do número de osteoblastos. Isto ocorre devido à diminuição da replicação e diferenciação destas células e aumento na apoptose dos osteoblastos maduros. Os glicocorticóides diminuem ainda a função dos osteoblastos, através da modulação da expressão de fatores de crescimento (COOPER, 2004).

Com objetivo de estudar os efeitos de baixas doses de metilprednisolona na morfologia e metabolismo ósseo em ratos, Voulgaris et al. (1997), injetaram 4mg/kg de metilprednisolona em 31 animais no 1º, 11º e 20º dia de experimento e compararam os achados com o grupo controle constituído por 28 ratos. Os autores concluíram que apesar da droga empregada promover inibição do eixo HPA, nenhum efeito no metabolismo ósseo foi observado.

Wilson et al (1998) analisaram os efeitos de três glicocorticóides intranasais no tecido ósseo. Assim, submeteram 20 pacientes adultos com quadro de rinite alérgica ao tratamento por 5 dias com 200 µg/dia de budesonida, 200µg/dia de furoato de mometasona e 220µg/dia de acetato de triancinolona. Os autores não observaram nenhuma evidência significativa nos marcadores de metabolismo ósseo.

De acordo com Allen (2000), apesar dos efeitos colaterais dos corticosteróides no metabolismo ósseo estarem bem conhecidos, a determinação dos possíveis efeitos dos corticosteróides intra-nasais ou inalatórios neste sistema constitui um desafio, em razão dos inúmeros potenciais fatores de confusão envolvidos, como nutrição, hereditariedade, controle de doenças associadas, atividade física e exposição prévia a corticosteróides orais, além do estágio de desenvolvimento em crianças.

Nenhum trabalho foi encontrado na literatura consultada abordando os efeitos dos glicocorticóides intranasais sobre o osso alveolar.

2.3. Movimentação dentária em ratos

Um dos primeiros relatos encontrado na literatura consultada abordando a movimentação ortodôntica em ratos data de 1954, quando Waldo & Rothblatt propuseram um método de movimentação dentária que consistia da inserção de um segmento de tira elástica entre os molares superiores, proporcionando uma magnitude de força de afastamento inicial de aproximadamente 90 a 100 gramas. Em 1969, Baumrind empregando esta mesma técnica para promover o afastamento entre o 1º e 2º molar superior de ratos, estudou o metabolismo celular nas áreas de pressão e tensão. Este autor acreditava que as alterações observadas durante o movimento dentário não eram restritas apenas ao ligamento periodontal, mas também ocorriam no tecido ósseo onde provocavam deflexão.

Heller & Nanda, em 1979, estudando o efeito da alteração do metabolismo das fibras periodontais na resposta biológica durante o movimento ortodôntico, propuseram um modelo de aparelho ortodôntico constituído por uma mola de aço inoxidável tracionando o primeiro molar superior mesialmente, utilizando uma força de aproximadamente 50 gramas. Já em 1982, King & Fischlschweiger afirmaram que a movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratos apresentava um ciclo de 14 dias, com pico de atividade de reabsorção óssea no 7º dia.

Em 1999, Verna et al. realizaram análise histomorfométrica com o objetivo de descrever a influência da força ortodôntica no osso alveolar de molares superiores esquerdos de ratos submetidos à movimentação ortodôntica, assim como dos dentes adjacentes não submetidos à movimentação ortodôntica.

Um ano mais tarde, Verna et al. avaliaram a influência da alteração no metabolismo ósseo na magnitude e no tipo de movimentação dentária em ratos. Observaram maior quantidade de movimentação dentária em animais com metabolismo ósseo aumentado e menor naqueles com metabolismo ósseo diminuído em relação aos animais do grupo controle. Nos três grupos

estudados foi evidenciado movimento de inclinação dentária, no entanto, a localização do centro de rotação mostrou ser influenciada pela alteração no metabolismo ósseo. Os autores concluíram que estas alterações deveriam ser levadas em consideração quando do planejamento do tratamento ortodôntico em pacientes com doenças ósseas metabólicas ou naqueles sob medicação crônica que influencia o metabolismo ósseo.

2.3.1. Movimentação ortodôntica e glicocorticóides

Apesar de inúmeras pesquisas terem sido realizadas com objetivo de explicar os aspectos biológicos relacionados à movimentação ortodôntica, além de dados mostrando os efeitos dos glicocorticóides no metabolismo ósseo, pouco se conhece acerca da possível ação dos glicocorticóides na absorção óssea decorrente de movimentação ortodôntica. Assim, com objetivo de estudar os efeitos da osteoporose induzida por corticosteróides na movimentação ortodôntica e recidiva, Ashcraft et al, em 1992, realizaram um trabalho utilizando coelhos tratados com injeção subcutâneas diárias de 15mg/kg de acetato de cortisona por 18 ou 21 dias. Um aparelho ortodôntico liberando força inicial de ativação de 4 onças foi instalado no primeiro molar superior esquerdo em todos os animais, sendo mantido por 14 dias. Os autores concluíram que os animais submetidos ao tratamento com glicocorticóides apresentaram movimentação ortodôntica, assim como a recidiva desta movimentação, mais rápida quando comparados com os animais dos grupos controle.

Em 2000, Ong et al., avaliaram os efeitos do tratamento com dose baixa de prednisolona na movimentação ortodôntica. Utilizaram 12 ratos com 9 semanas de idade, sendo 6 tratados com solução salina e 6 tratados com 1mg/kg de prednisolona diluída em solução salina por via oral, durante 23 dias. Um aparelho ortodôntico com força inicial de 30g foi instalado e se manteve durante os últimos 11 dias de experimento. A medida foi realizada entre primeiro e segundo molar no dia da instalação e no dia do sacrifício dos

animais. Observaram que o tratamento com prednisolona na dose empregada não afetou a magnitude da movimentação ortodôntica, entretanto, foi observado menor número de osteoclastos e significante menos reabsorção radicular nestes animais.

Visando explicar o efeito da prednisolona na expressão de dois fatores de crescimento (GH e IGF-I) envolvidos no metabolismo ósseo decorrente de movimentação ortodôntica, Ong et al. (2001), submeteram os animais a 12 dias de tratamento empregando 1mg/kg de prednisolona diluída em solução salina por via oral, quando então os animais eram submetidos à movimentação ortodôntica utilizando a mesma técnica anteriormente descrita. Os autores sugeriram que o mecanismo de formação e absorção óssea, necessário para a movimentação ortodôntica pode ter sido inibido pelo tratamento com prednisolona. No entanto, não observaram alteração na magnitude da movimentação ortodôntica com a dose de prednisolona empregada.

Tyrovola & Spyropoulos (2001), discorrendo acerca dos efeitos de fatores sistêmicos no tratamento ortodôntico afirmaram que, considerando a ação direta dos corticosteróides na função dos osteoblastos é razoável admitir que o tratamento com corticosteróides aumenta a taxa de movimentação ortodôntica, bem como diminui a estabilidade pós-tratamento.

Em 2004, Kalia et al., realizaram um estudo com objetivo de verificar o efeito do tratamento a longo e curto prazo empregando glicocorticóide na taxa de movimentação ortodôntica. Para tal, 64 ratos com 6 meses de idade foram separados em 3 grupos sendo um grupo controle, e os outros dois tratados com 8 mg/kg metilprednisolona por 3 e 7 semanas. Todos os animais foram submetidos à movimentação ortodôntica por um período de 21 dias. Os resultados observados mostram que o tratamento a curto prazo com corticosteróides reduz o metabolismo ósseo. Por outro lado, o tratamento a longo prazo promove elevação nas reações biológicas à perturbações mecânicas, sugerindo que, a magnitude da força aplicado para movimentação ortodôntica deve ser reduzida e controlada mais frequentemente em pacientes submetidos a tratamento prolongado com corticosteróides.

2.4 Glicocorticóides e epitélio nasal normal

A grande maioria dos trabalhos nesta área de estudo, investigam a eficácia de tratamentos empregando glicocorticóides intra-nasais em mucosas nasais alteradas. As avaliações geralmente são realizadas observando os aspectos pré e pós-tratamento dos sinais e sintomas e por meio de biópsias (Meltzer et al, 1998). Nenhum trabalho foi encontrado na literatura consultada abordando os efeitos da aplicação de fuorato de mometasona na mucosa nasal normal de humanos e de animais.

No entanto, Laliberté et al. (2000), avaliaram as alterações no epitélio nasal após seis meses de tratamento com acetonido de triancinolona, quando comparados com cetirizina e dipropionato de beclometasona. Os pacientes eram avaliados endoscopicamente para confirmar a ausência de anormalidades fisiológicas, bem como verificar o aspecto da mucosa. Biópsias do corneto inferior foram realizadas no início e final do tratamento. Observaram leve diminuição na espessura do epitélio empregando os três medicamentos, no entanto, não houve diferença significativa entre os três tratamentos. Macroscopicamente, o tecido nasal mostrou-se normal nos três grupos estudados.

2.OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo avaliar a possível ação de dois glicocorticóides intra-nasais, comparativamente à de um glicocorticóide de administração sistêmica, no epitélio nasal, no osso alveolar e na movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratos.

3.MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Amostra

Foi utilizada neste estudo experimental prospectivo uma amostra de 80 ratos, provenientes do Biotério Central da Universidade de São Paulo, Campus de Ribeirão Preto. Foram utilizados como critérios para inclusão dos animais no estudo, linhagem, idade e peso. Assim, foram selecionados ratos Wistar (*Ratus Norvegicus*), com 28 dias de idade e pesando 90 a 140 gramas no início do experimento.

Os animais foram mantidos em caixas coletivas, em um ambiente com temperatura ($24 \pm 0,5^\circ\text{C}$) e luz (12 horas escuro/12 horas claro, luzes acesas à 6 horas) controladas. Receberam água e ração balanceada *ad libitum* e tiveram o peso verificado em oito momentos distintos durante o experimento.

4.2. Planejamento experimental

Os ratos foram distribuídos em quatro grupos de 20 animais, sendo um grupo controle (C) e outros três grupos tratados com as seguintes drogas, fuorato de mometasona (M), acetonido de triancinolona (T) e succinato sódico de metilprednisolona (P). Todos os animais foram manipulados sempre ao redor de 11:00 horas e tiveram aparelho ortodôntico instalado no incisivo e primeiro molar superior direito. O hemiarco esquerdo serviu de controle, não recebendo qualquer tipo de aparelho ortodôntico.

- **Grupo C** (ratos controle – tratados com uma administração diária de 10 μL de solução salina em cada fossa nasal)

- **Hemiarco direito:** com movimentação ortodôntica

- **Hemiarco esquerdo:** sem movimentação ortodôntica

- **Grupo M** (ratos tratados com uma administração diária de 10 μ L de furoato de mometasona em cada fossa nasal)

- **Hemiarco direito:** com movimentação ortodôntica

- **Hemiarco esquerdo:** sem movimentação ortodôntica

- **Grupo T** (ratos tratados com uma administração diária de 10 μ L de acetono de triancinolona em cada fossa nasal)

- **Hemiarco direito:** com movimentação ortodôntica

- **Hemiarco esquerdo:** sem movimentação ortodôntica

- **Grupo P** (ratos tratados com uma injeção subcutânea diária de 8 mg/kg de succinato sódico de metilprednisolona)

- **Hemiarco direito:** com movimentação ortodôntica

- **Hemiarco esquerdo:** sem movimentação ortodôntica

4.2.1. Representação gráfica do planejamento experimental:

P	P	P	P	P	P	P	P/Ap	P/Eut/Col/Med
1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.	6ª sem.	7ª sem.	7ª sem.
1° (T ₁)	8° (T ₂)	15° (T ₃)	22° (T ₄)	29° (T ₅)	36° (T ₆)	43° (T ₇)		50° (T ₈)

P: verificação do peso dos animais

Ap: instalação do aparelho ortodôntico

Eut: eutanásia dos animais

Col: coleta de sangue dos animais para dosagem hormonal

Med: medida linear realizada entre o primeiro e o terceiro molar superior de ambos hemiarcos

4.2.2. Descrição do planejamento experimental:

- seleção dos ratos
- tratamento dos ratos com glicocorticóides diariamente durante todo curso do experimento, exceto os animais do grupo C que foram tratados com solução salina
- 1ª verificação do peso dos ratos no 1º dia de experimento (T₁)
- 2ª verificação do peso dos ratos no 8º dia de experimento (T₂)
- 3ª verificação do peso dos ratos no 15º dia de experimento (T₃)
- 4ª verificação do peso dos ratos no 22º dia de experimento (T₄)
- 5ª verificação do peso dos ratos no 29º dia de experimento (T₅)
- 6ª verificação do peso dos ratos no 36º dia de experimento (T₆)
- 7ª verificação do peso dos ratos no 43º dia de experimento (T₇)
- instalação do aparelho ortodôntico, imediatamente após a 7ª verificação do peso dos animais (T₇)
- 8ª verificação do peso dos ratos no 50º dia de experimento (T₈)
- eutanásia dos animais no 50º dia de experimento, após a 8ª verificação de peso (T₈)
- coleta de sangue imediatamente após a morte dos animais (T₈)
- obtenção da medida linear entre a face mesial do primeiro molar superior e face distal do terceiro molar superior de ambos hemiarcos, imediatamente após a coleta de sangue dos animais (T₈)
- processamento do sangue colhido para posterior dosagem de corticosterona
- dissecação das narinas e obtenção da porção posterior da concha nasal média de ambos lados
- dissecação da maxila
- procedimentos histológicos
- análise do peso corporal dos ratos
- análise da magnitude da movimentação dentária
- análise histológica descritiva do epitélio nasal

- análise histomorfométrica do osso alveolar
- análise do radioimunoensaio para dosagem de corticosterona

4.3. Verificação do peso dos ratos

Todos os animais foram pesados semanalmente no 1º, 8º, 15º, 22º, 29º, 36º, 43º e 50º dia de experimento, utilizando balança eletrônica (Sartorius – BP2100), para verificar possíveis alterações no peso dos ratos.

4.4. Tratamento com glicocorticóide

Os animais dos grupos M e T foram tratados por meio de administrações intra-nasais diárias de glicocorticóides, utilizando pipeta automática (Eppendorf Research, EUA) com ponteira de 10µl, durante todo o curso do experimento, realizadas sempre pelo mesmo investigador, por volta de 11:00 horas. Os medicamentos empregados foram, furoato de mometasona (Nasonex - Shering-Plough) para o grupo M e acetato de triancinolona (Nasacort - Aventis) para o grupo T, na dosagem de 10µL em cada narina. Os animais do grupo P foram tratados com injeções subcutâneas diárias de succinato sódico de metilprednisolona (Solu-Medrol - Pfizer), na dosagem de 8mg/kg.

4.5. Anestesia

Os animais foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de solução contendo 0,8 mL de ketamina (Agener União) e 0,7 mL de xilasina (Coopers), para instalação dos aparelhos ortodônticos. A dose de solução anestésica utilizada foi de 0,10 mL/100 g de peso corporal.

4.6. Aparelho ortodôntico

O aparelho ortodôntico utilizado foi semelhante ao descrito por Heller & Nanda em 1979, sendo constituído por uma mola fechada de aço inoxidável (Ref. 341-320 - 3M Unitek) de 4 mm de comprimento, fixada por fios de amarrilho de 0,008 polegadas (Ref. 5501.208 – Morelli) no incisivo e no primeiro molar superior direito (Figura 2), com uma força inicial de ativação da mola de 75 gramas, medida e padronizada utilizando dinamômetro, conforme descrito por Martins-Ortiz (2004). Esta intensidade de força foi obtida por meio do estiramento de 2 mm da mola, medida utilizando paquímetro (Aesculap 726 - Alemanha, Ref. 1303 – ETM Corporation). Foi confeccionado um sulco horizontal de aproximadamente 2 mm de extensão, no ângulo disto-vestibular do incisivo utilizando ponta diamantada (n^o 3203F – Kg Sorensen) em alta rotação, onde foi acomodada a ligadura metálica para evitar deslocamento do aparelho. Com o aparelho ortodôntico instalado, uma porção de cimento de ionômero de vidro ativado quimicamente (Ketac-Cem – ESPE) foi colocada sobre a ligadura metálica, na superfície vestibular do incisivo para auxiliar a sua fixação. Durante todo período de experimento foi realizada apenas uma ativação da mola, feita no momento da instalação do aparelho ortodôntico.

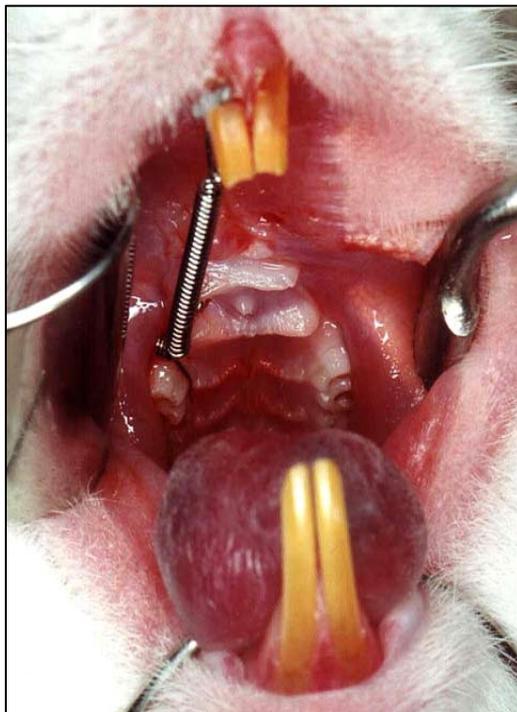


Figura 2 - Vista oclusal do aparelho ortodôntico utilizado, constituído de um segmento de mola fechada, fixada ao incisivo e primeiro molar superior direito do animal.

4.7. Eutanásia dos animais

Os ratos foram submetidos à eutanásia por meio de decaptação, utilizando guilhotina.

4.8. Coleta de sangue

Foi realizada, utilizando tubo plástico e funil de vidro heparinizados (Heparina sódica - Cristália, Brasil), coleta de 5 mL de sangue do tronco do animal, imediatamente após decaptação, para determinação das concentrações plasmáticas de corticosterona. As amostras de sangue obtidas foram centrifugadas a 3000 rpm a 4°C durante 20 minutos e o plasma foi separado empregando pipeta automática (Eppendorf Research, EUA) e estocadas em freezer a -20°C para posterior dosagem hormonal.

4.9. Dosagem de corticosterona

Com o objetivo de verificar possível efeito sistêmico das drogas empregadas, foi realizada a determinação das concentrações plasmáticas de corticosterona dos animais utilizando o método de radioimunoensaio (RIE) de duplo anticorpo. Foi utilizado padrão e anticorpo Sigma e hormônio marcado NEN (H3 coricosterone, net 389 – New England Nuclear, Boston, USA). As amostras foram dosadas utilizando contador Gama, em duplicatas em um mesmo ensaio, para evitar erro intra-ensaio e os resultados obtidos foram expressos em pg/mL.

4.10. Medida linear entre primeiro e terceiro molar

Nesse estudo foi realizada, sempre pelo mesmo investigador, a medida linear da distância entre a face mesial do primeiro molar superior e face distal do terceiro molar superior (Figura 3), ao nível da margem gengival, de ambos lados da arcada dentária superior, utilizando paquímetro digital (DIGIMESS – ref. 100.174BL), de forma semelhante à descrita por Hong et al. (1992). Foram realizadas duas medidas em cada hemiarco e o valor considerado foi a média aritmética destas duas medidas. O erro do método baseado em duas medidas já foi anteriormente descrito por Verna et al. (2000). As medidas foram obtidas no dia da eutanásia dos animais (T₈).

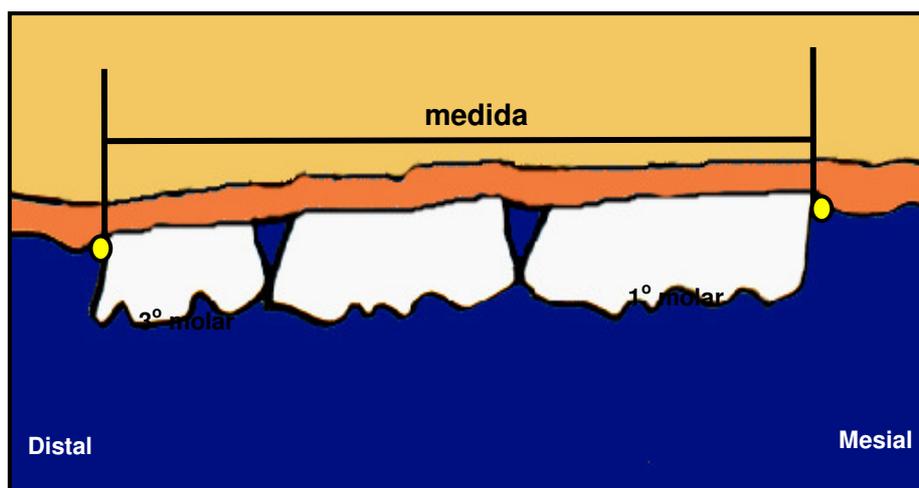


Figura 3 - Representação esquemática da face mesial do primeiro molar e face distal do terceiro molar superior nos hemiarcos direito e esquerdo, utilizadas como referência para realização da medida linear entre estes dentes.

4.11. Dissecação da maxila

A maxila direita foi separada da esquerda por meio de uma incisão realizada no nível do plano sagital mediano acompanhando a sutura intermaxilar (Figura 4). Após desmineralização, as hemi-maxilas foram reduzidas realizando-se um corte com lâmina de bisturí nº 24, tangenciando a face distal do último molar e outro a 10 mm de distância da face mesial do primeiro molar, obtendo desse modo, uma peça contendo os três molares superiores e as estruturas de suporte (Figura 5).

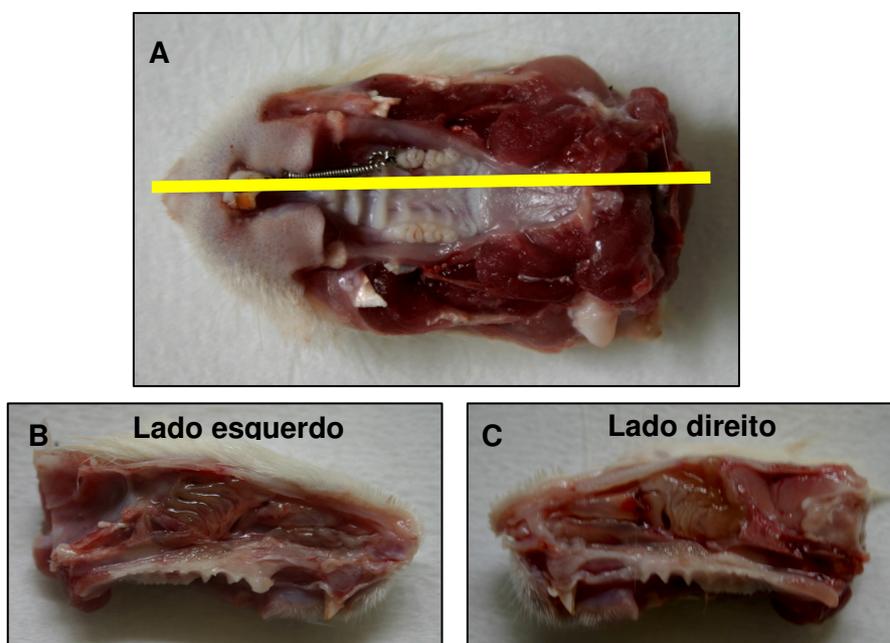


Figura 4 - Dissecação da maxila. **A**: separação das hemi-maxilas no nível do plano sagital mediano. **B** e **C**: hemi-maxilas separadas.

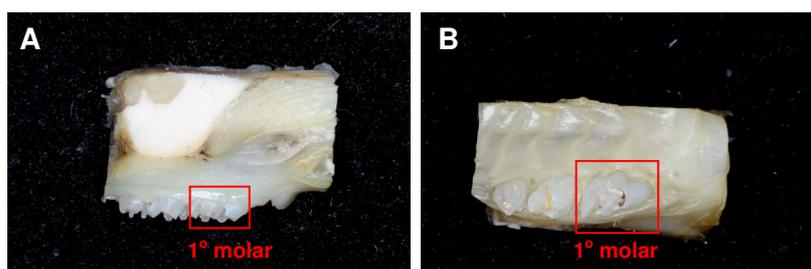


Figura 5 - Aspecto da hemi-maxila após redução. **A**: vista lateral. **B**: vista oclusal.

4.12. Dissecação das narinas

Após desmineralização das fossas nasais, procedeu-se a remoção do septo nasal e exposição das conchas nasais. Em seguida, um segmento de

tecido da porção posterior da concha nasal média de cada narina foi removido e submetido ao processamento histológico para posterior análise morfológica microscópica do epitélio nasal (Figura 6).

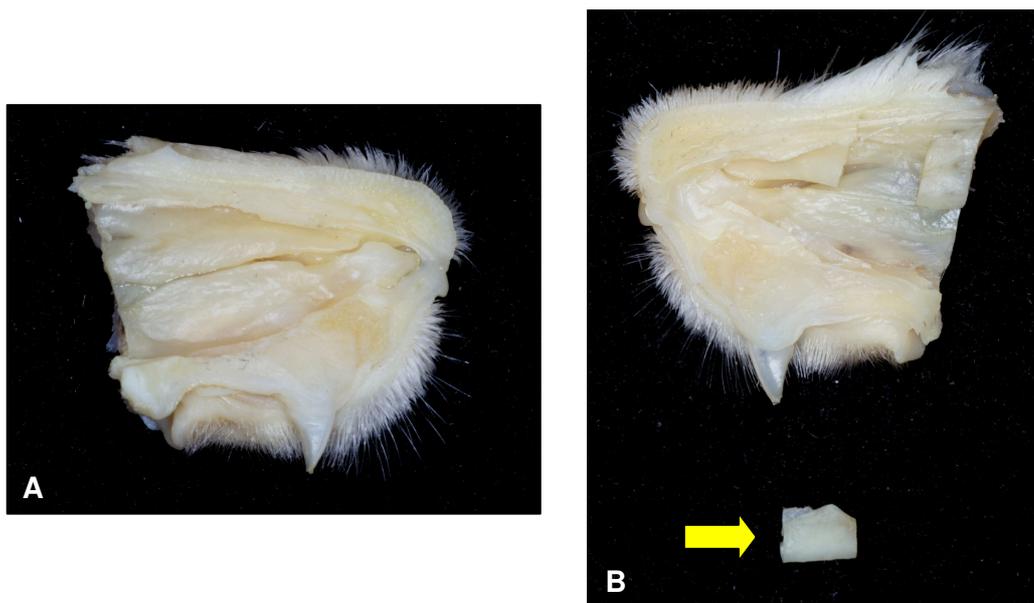


Figura 6 – A: Visão lateral da cavidade nasal do animal, após remoção do septo nasal. **B:** Segmento de tecido da porção posterior da concha nasal média (seta) após ser removido para processamento e análise morfológica microscópica.

4.13. Procedimento histológico

As peças foram imersas em formol 10% e, decorrido o tempo de fixação de 48 horas, foram desmineralizadas em solução de citrato de sódio e ácido fórmico por um período de 10 dias, com trocas da solução a cada dois dias. Após desmineralização, foram lavadas em água corrente durante 30 minutos, visando a remoção da solução desmineralizadora. Em seguida, permaneceram imersas em solução de sulfato de sódio 5% por 15 minutos sob agitação, sendo posteriormente reduzidas. Foram novamente lavadas em água corrente por 3 horas, desidratadas em série crescente de álcoois, diafanizadas em xilol e incluídas em parafina. Cortes semi-seriados de 6 μm de espessura foram

realizados. Nas peças contendo maxila e dentes a orientação do corte foi parasagital e naquelas contendo concha nasal média e epitélio nasal foi transversal. A coloração empregada para ambos tecidos foi Hematoxilina e Eosina (HE).

4.14. Análise histológica descritiva do epitélio nasal

Para esta análise foram selecionados 6 animais de cada grupo, tendo o epitélio nasal direito e esquerdo analisados. As secções foram examinadas e seus aspectos morfológicos foram descritos, empregando microscópio de luz (Axioskop 2 plus, Zeiss - Germany) associado a um sistema para análise de imagem (Axiovision 3.1, Zeiss - Germany).

4.15. Análise histomorfométrica do osso alveolar

Esta análise foi realizada utilizando os cortes da região mediana da coroa dental (no sentido vestibulo-lingual) contendo raiz, polpa, ligamento periodontal e osso alveolar. O local de escolha para avaliação foi o terço cervical da face mesial da raiz distal do primeiro molar superior direito e esquerdo, como pode ser observado na Figura 7. Esta área corresponde à superfície de pressão no hemiarco com movimentação ortodôntica.

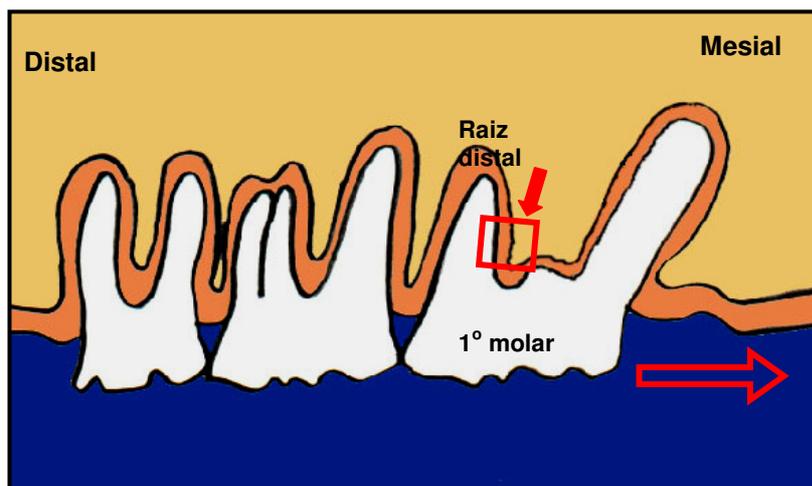


Figura 7 - Representação esquemática da área anatômica analisada (seta cheia) utilizando o sistema de análise de imagem, nos hemiarcos com e sem movimentação ortodôntica. Seto vazia: sentido da movimentação ortodôntica.

Para esta análise foram selecionados 6 animais de cada grupo. Para cada animal foram analisados 3 cortes do lado direito e 3 do lado esquerdo. O dado submetido à análise estatística corresponde à média aritmética dos valores de área de osso dos 3 cortes analisados de cada animal.

A histometria do osso alveolar foi realizada por meio da avaliação da área de trabeculado ósseo (dados expressos em mm^2) presente em uma área teste, previamente padronizada utilizando microscópio ótico (Axioskop 2 plus, Zeiss - Germany) associado a um sistema para análise de imagem (Axiovision 4.6, Zeiss – Germany).

4.16. Análise estatística

Para escolha dos testes estatísticos adequados, os dados amostrais foram analisados quanto à normalidade da distribuição pelos testes de D'Ágostino & Pearson (para as amostras referentes à área de osso) ou de Kolmogorov-Smirnov (para todas as demais amostras) ($p > 0,05$ para aceitação de distribuição normal).

A análise do peso dos animais foi realizada empregando-se a Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey no início (T₁) e final do experimento (T₈) e análise de regressão.

A comparação dos resultados de concentração plasmáticas de corticosterona foi realizada pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn ($p < 0,05$ para significância estatística).

A comparação dos resultados de distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar (lado sem movimentação *versus* lado com movimentação dentária) foi realizada pelo teste t de Student para amostras pareadas. A comparação dos resultados de magnitude da movimentação dentária foi realizada pela Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para comparação das amostras 2 a 2 ($p < 0,05$ para significância estatística).

No tocante à variável área de ósseo alveolar, as 4 amostras do lado sem movimentação, assim como as 4 amostras do lado com movimentação dentária, foram comparadas pela Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para comparação das amostras 2 a 2 ($p < 0,05$ para significância estatística). A comparação entre os lados com e sem movimentação dentária foi realizada pelo teste t de Student para amostras pareadas ($p < 0,05$ para significância estatística).

4. RESULTADOS

5.1. Peso Corporal

Os animais dos 4 grupos iniciaram o experimento com pesos corporais semelhantes. A partir da segunda semana os ratos tratados com triancinolona (T) e com metilprednisolona (P) passaram a apresentar menor ganho de peso que os animais dos outros dois grupos (C e M) e terminaram o período experimental com peso corporal significativamente menor (controle = mometasona > triancinolona = metilprednisolona; ANOVA; $p < 0,001$) (Figura 8 e Anexo 2).

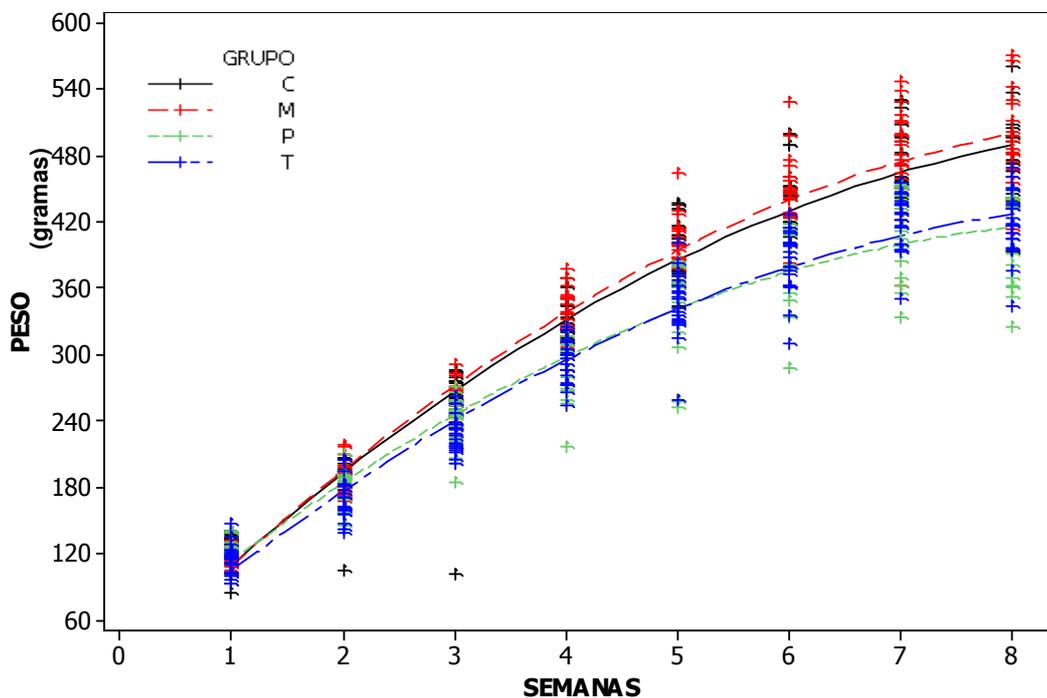


Figura 8 - Variação de peso corporal (gramas) dos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P).

5.2. Concentração Plasmática de Corticosterona

A concentração plasmática de corticosterona foi significativamente menor no grupo tratado com metilprednisolona (P) do que nos demais grupos experimentais. As diferenças observadas entre os animais controles (C), tratados com mometasona (M) e com triancinolona (T) não alcançaram significância estatística, porém a triancinolona mostrou tendência a valores menores. (Figura 9 e Anexo 3).

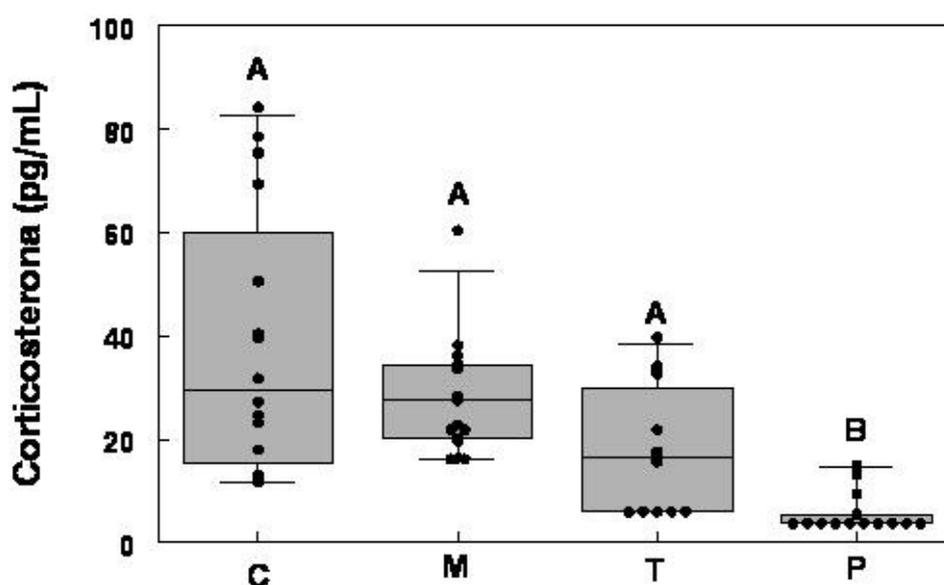


Figura 9 - Concentração plasmática de corticosterona (mediana e intervalos interquartis) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (teste estatístico de Kruskal-Wallis - letras diferentes assinalam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos: $A \neq B$, $p < 0,0001$).

5.3. Movimentação Dentária

A distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar foi maior no lado com movimentação do que no lado sem movimentação dentária, em todos os grupos experimentais (Figura 10 e Anexo 4).

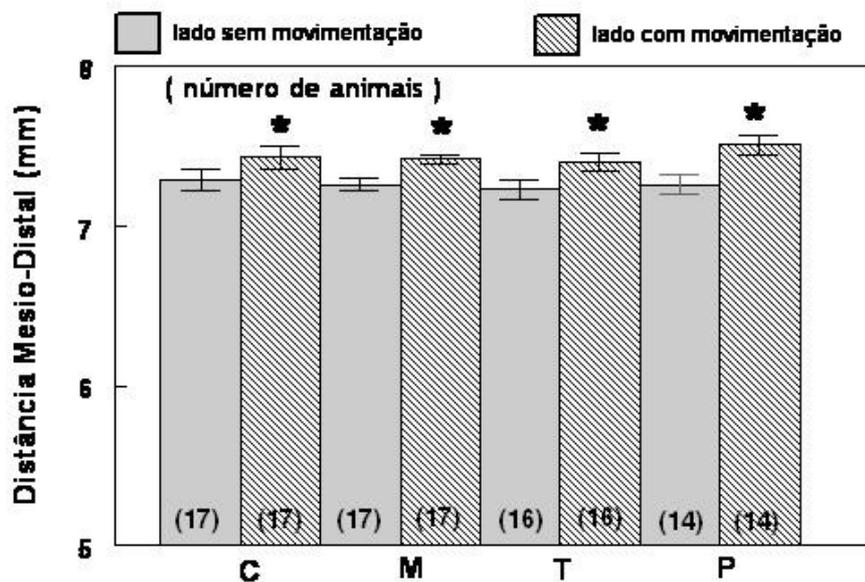


Figura 10 - Distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar (média \pm EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (teste t de Student para amostras pareadas para comparação entre os lados sem e com movimentação dentária - *diferença estatisticamente significantes: $p < 0,0001$).

A magnitude da movimentação dentária (distância mesio-distal no lado com movimentação – distância mesio-distal no lado sem movimentação dentária) foi significativamente maior no grupo tratado com metilprednisolona (P) do que nos demais grupos experimentais. Os grupos de animais controle (C), tratados com mometasona (M) e com triancinolona (T) foram semelhantes entre si (Figura 11 e Anexo 5).

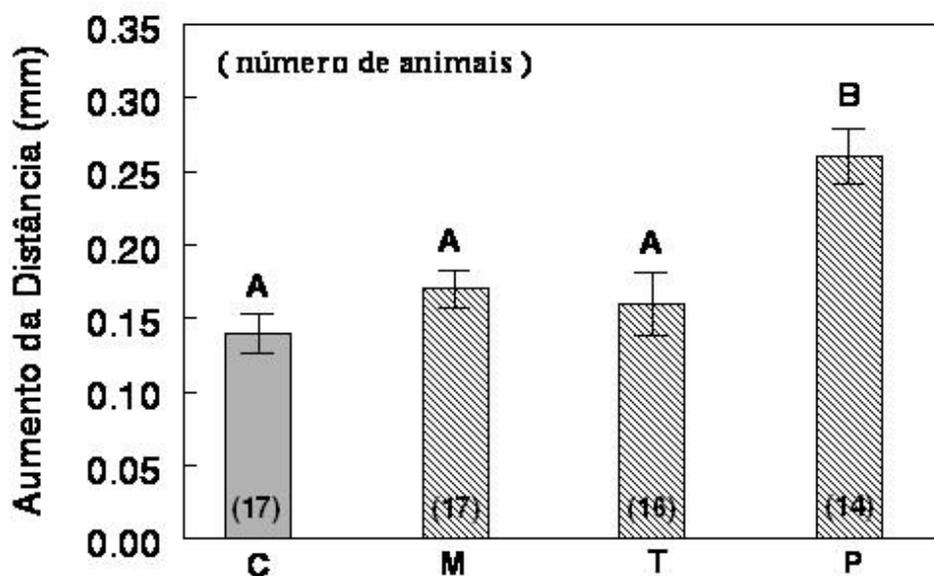


Figura 11 - Magnitude da movimentação dentária (média \pm EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (ANOVA seguida do teste de Tukey para comparação entre os grupos - letras diferentes assinalam diferenças estatisticamente significantes: A \neq B, $p < 0,001$).

5.4. Área de osso alveolar

A área de osso alveolar dos grupos tratados com triancinolona (T) e com metilprednisolona (P) tendeu a ser menor do que nos grupos controle (C) e tratado com mometasona (M), principalmente no lado sem movimentação dentária, porém as diferenças não alcançaram significância estatística. Da mesma forma, a diferença entre os lados com e sem movimentação dentária não foi estatisticamente significativa (Figura 12).

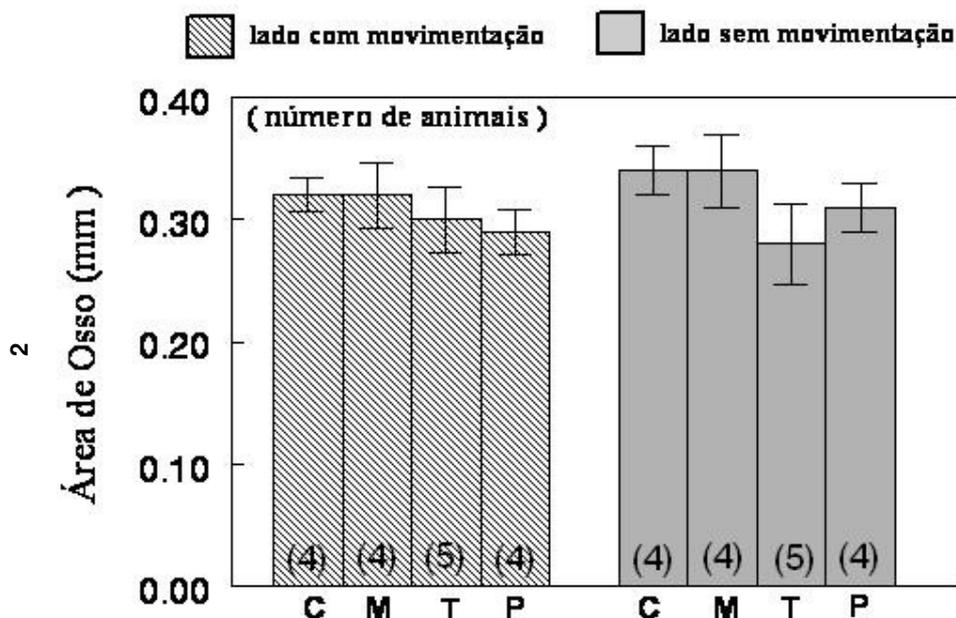


Figura 12 - Área de osso alveolar medida em área teste nos lados com e sem movimentação dentária (média \pm EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P). (teste t de Student para amostras pareadas para comparação entre os lados sem e com movimentação dentária e ANOVA seguida do teste de Tukey para comparação entre os grupos).

5.5. Epitélio Nasal

Grupo C (Controle)

O epitélio nasal, a membrana basal e a lâmina própria de todos os animais do grupo controle apresentaram aspecto de normalidade, epitélio pseudoestratificado colunar ciliado. O epitélio foi caracterizado por camada única de células epiteliais coberta de cílios, entremeadas por células caliciformes. Núcleos em posições variadas. Em alguns animais foi observado no epitélio, infiltrado inflamatório leve (Figura 13).

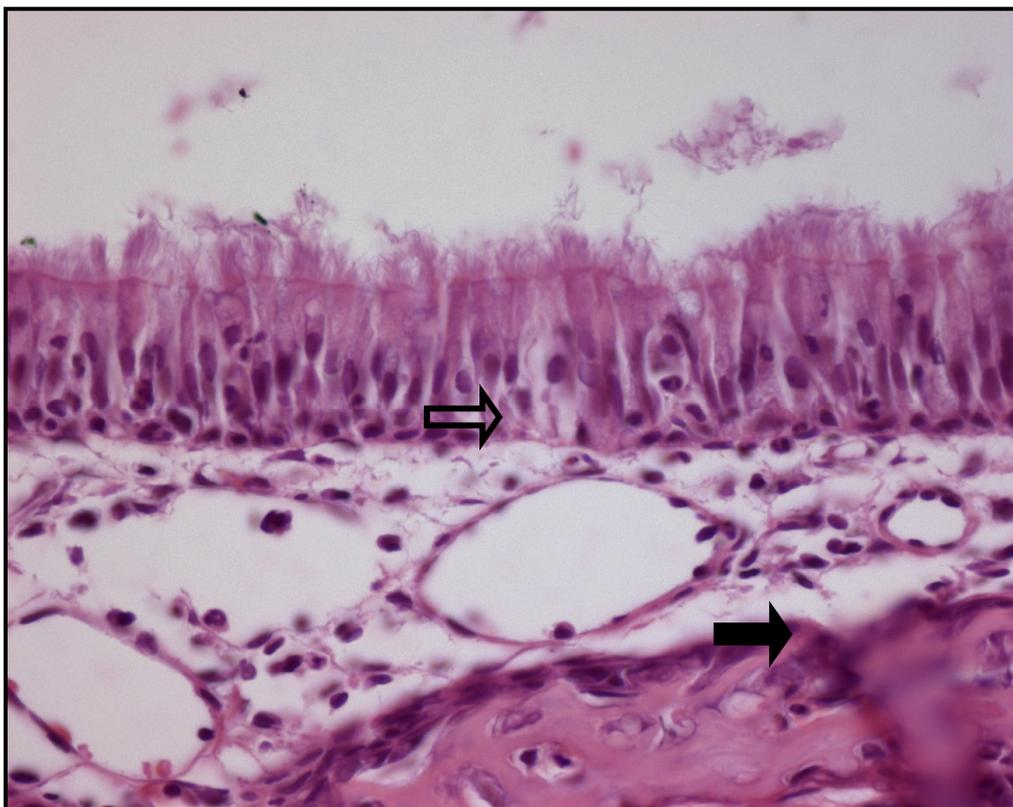


Figura 13 – Concha nasal média de rato do grupo controle (C). Aparência normal do epitélio (seta vazia) e da lâmina própria (seta cheia). H.E., 400x.

Grupo M (Mometasona)

O epitélio nasal dos animais tratados com mometasona apresentou aspecto de normalidade na grande maioria dos animais. A camada de cílios estava presente em todas as amostras analisadas. Alterações discretas caracterizadas por inflamação crônica leve com exocitose leucocitária foi observada em alguns animais (Figura 14).

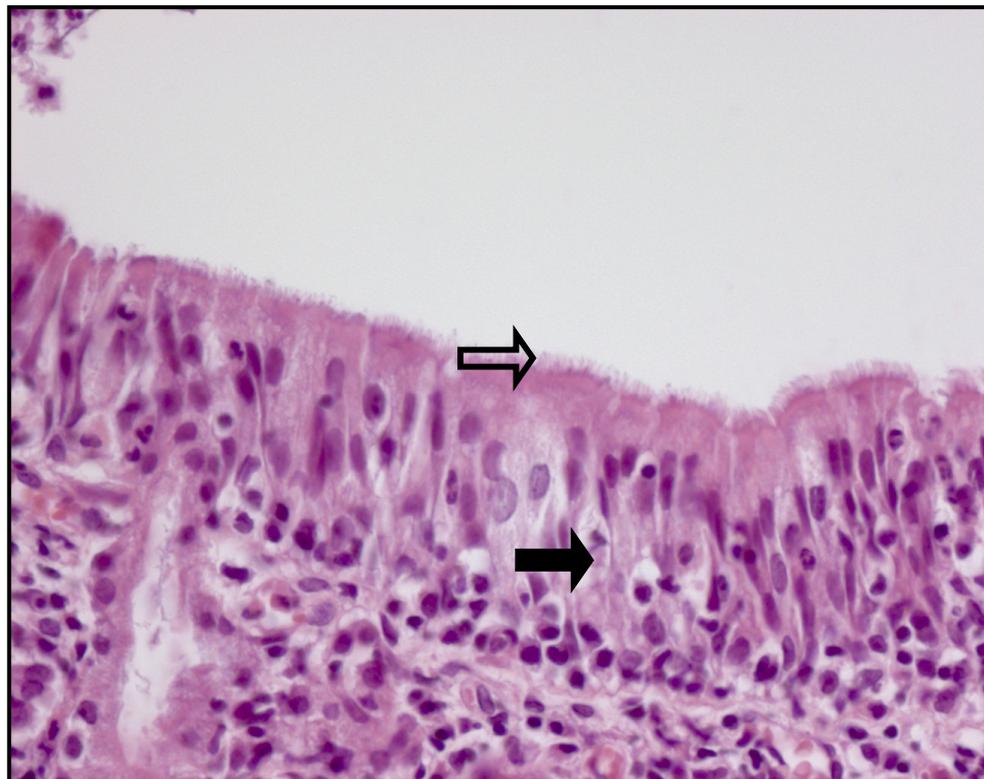


Figura 14 – Concha nasal média de rato tratado com mometasona (grupo M). Aparência normal do epitélio apenas com leve exocitose leucocitária (seta cheia). Presença de cílios (seta vazia). H.E., 400x.

Grupo T (Triancinolona)

O epitélio nasal dos animais tratados com triancinolona apresentou discreta alteração reacional, caracterizada por ondulações, vacuolização celular e discreto aumento na quantidade de núcleos e alguns núcleos hiper cromáticos. As células epiteliais apresentaram diminuição importante do número de cílios, outras se mostravam com cílios totalmente ausentes. Apenas um animal tinha a mucosa nasal normal. Na maioria das amostras, inflamação crônica moderada com exocitose neutrofílica na lâmina própria foi observada (Figura 15).

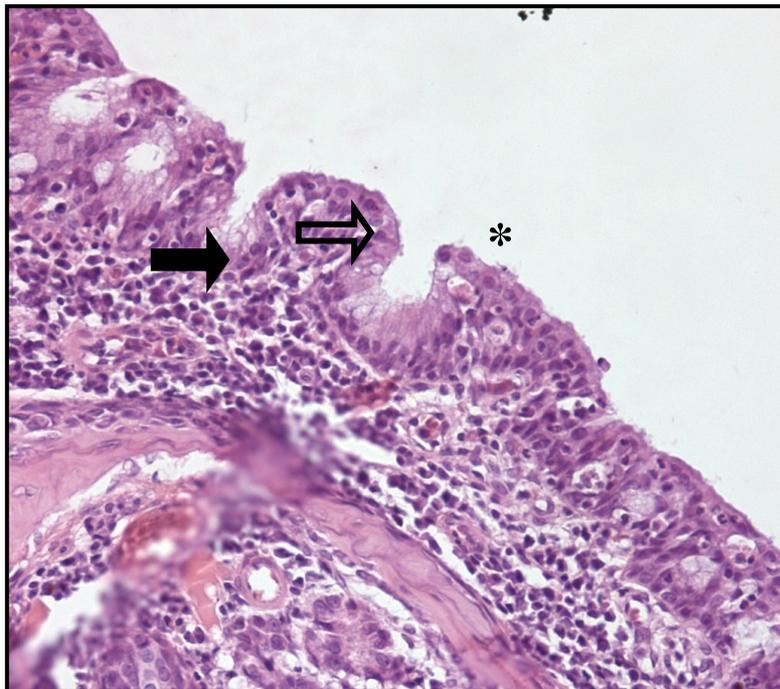


Figura 15 – Concha nasal média de rato tratado com triancinolona (grupo T). Inflamação crônica moderada no epitélio e lâmina própria (seta cheia), com alteração reativa do epitélio (seta vazia). Ausência de cílios (*). H.E., 400x.

Grupo P (Metilprednisolona)

O epitélio nasal de todos os animais tratados com metilprednisolona apresentaram aspecto de normalidade, caracterizado por camada única de células caliciformes com núcleos em posições variadas, recoberta por camada de cílios. Na grande maioria das amostras observou-se leve escassez de neutrófilos na lâmina própria (Figura 16).

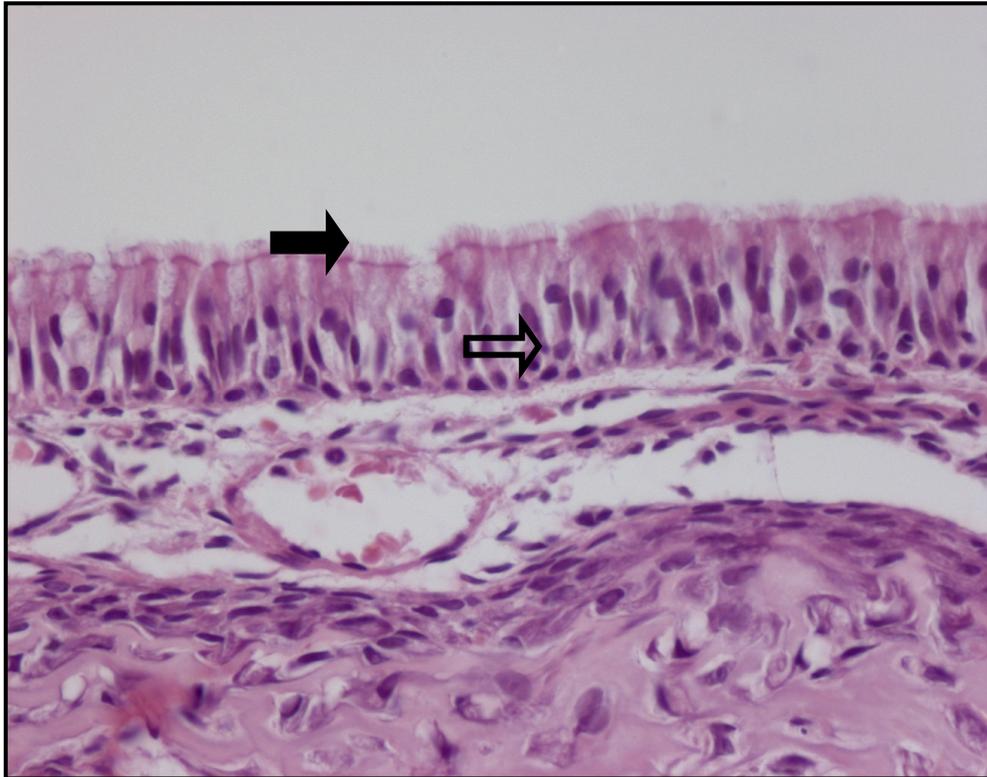


Figura 16 – Concha nasal média de rato tratado com metilprednisolona (grupo P). Aparência normal do epitélio (seta cheia) e da lâmina própria (seta vazia). Presença de cílios. H.E., 400x.

5.DISSCUSSÃO

O modelo experimental empregado neste trabalho tem sido utilizado em diversos estudos, cujos resultados confirmam que este modelo é adequado (HELLER & NANDA, 1979; VERNA et al., 1999; VERNA et al., 2000; ONG et al., 2000; ONG et al., 2001). O osso alveolar destes animais tem sido freqüentemente empregado como modelo ideal de tecido para se estudar a remodelação óssea sob diversas condições experimentais (ROBINSON & SHNEIDER, 1992; KALIA et al., 2004; ASHCRAFT et al., 1992) em razão de apresentar balanço adequado entre reabsorção e formação óssea, constante orientação espacial dessas atividades e alto índice de remodelação óssea (VIGNERY & BARON, 1980), cujos resultados podem ser extrapolados para o osso humano.

Ratos têm se mostrado adequados também para estudos de adaptações esqueléticas frente à estímulos mecânicos, o que pode ser constatado pelos diversos trabalhos utilizando o modelo de movimentação mesial de molares de ratos (KING & FISCHLSCHWEIGER, 1982; PARK, 2004; KALIA et al., 2004; ASHCRAFT et al., 1992). Os dentes molares destes animais não apresentam rizogênese contínua e, esta característica, associada à morfologia radicular favorável, assim como as proporções de tamanho entre coroa e raiz permitem a extrapolação dos resultados de movimentação dentária para humanos, sem desconsiderar as limitações inerentes à qualquer metodologia em animal (FARRIS, 1963; PORTER, 1967).

O estudo de alterações no epitélio nasal usando o rato como modelo experimental está embasado em trabalho anterior que empregou o mesmo animal utilizado neste trabalho (ERCAN, et al, 2006).

Foram utilizados para este estudo animais com 28 dias de idade no início e 78 dias de idade ao final do experimento, com objetivo de submetê-los ao tratamento com glicocorticóides durante a infância, o que está de acordo com Zanato et al. (1994) que, estudando o desenvolvimento sexual de ratos

Wistar afirmaram que estes animais entram na puberdade entre 40 e 50 dias de idade e tornam-se completamente maduros entre 83 e 97 dias de idade.

A análise estatística realizada visando avaliar o efeito sistêmico das drogas empregadas por meio da função do eixo HPA, mostrou que o tratamento com metilprednisolona, assim como com triancinolona interfere negativamente na concentração plasmática de corticosterona, no entanto, apenas o tratamento com metilprednisolona alcançou significância estatística. Efeito semelhante foi observado por Schuetz et al. (2008) que, investigando a função do eixo HPA em pacientes adultos tratados com metilprednisolona observaram supressão do eixo HPA. A forte tendência de diminuição nas concentrações da corticosterona empregando a triancinolona observadas neste trabalho, não confirmam dados anteriores da literatura (SKONER et al., 2003; WILSON, et al 1998) que não encontraram efeito desta droga sobre a função do eixo. Possivelmente esta discordância de resultados pode ser pelo fato destes trabalhos terem sido realizados com crianças e o nosso com animais, bem como na diferença entre o tipo de metodologia utilizada para esse fim. Inúmeros testes têm sido empregados para verificar a função do eixo HPA, no entanto existe uma discordância na literatura consultada sobre qual teste é mais sensível para detecção de alterações no eixo HPA em crianças (BONER, 2001). No nosso trabalho, realizamos para este fim, a dosagem de corticosterona por meio de radioimunoensaio, que é a técnica empregada para dosagem hormonal em ratos.

A mometasona não apresentou nenhum efeito sistêmico, confirmando dados de trabalhos anteriores que mostraram ser seguro o emprego desta droga tanto em crianças quanto em adultos (BRANNAN et al., 1997; LIPWORTH & WILSON, 1998).

O tratamento com triancinolona, assim como com metilprednisolona resultaram em diminuição de ganho de peso corporal. Efeito similar foi observado por Kalia et al (2004), que avaliaram a resposta tecidual frente à movimentação ortodôntica em tratamento agudo e crônico com esta droga. A mometasona não interferiu neste parâmetro, apresentado valores semelhantes

ao grupo controle. O menor peso corporal dos ratos tratados com metilprednisolona e triancinolona ao final do experimento sugere uma possível influência destas drogas no crescimento, considerando que estes animais foram submetidos à tratamento durante toda infância e puberdade. Investigações deverão ser realizadas posteriormente por nós, com objetivo de avaliar a influência destas drogas no crescimento, pois, de acordo com Rachelefsky et al. (1998), mesmo na ausência de efeito sobre o eixo HPA, o tratamento com glicocorticóides intra-nasais pode resultar em pequeno, porém significativo efeito no crescimento em crianças. De acordo com o Consenso sobre Rinites (2000), não há estudos adequados na literatura mundial avaliando o efeito da triancinolona sobre o crescimento, recomendado-se que se monitorize a curva de crescimento das crianças usando corticosteróide, especialmente quando associado a esteróides tópicos nasais ou cutâneos para tratamento de dermatites. A mometasona e a triancinolona são liberadas para crianças respectivamente maiores de 2 e 4 anos de idade. No entanto, de acordo com Derendorf & Meltzer (2008), a biodisponibilidade da mometasona é de 0,1%, a menor de todos os corticosteróides intra-nasais, enquanto que a biodisponibilidade da triancinolona encontra-se por volta de 45%. Por outro lado, a mometasona é o segundo glicocorticóide intra-nasal mais potente e a triancinolona encontra-se entre os que apresentam menor potência. Considerando este fato e baseadas nos resultados que observamos, seria seguro indicar a mometasona para tratamento de rinite em crianças.

Comparativamente ao controle, as amostras de animais tratados com mometasona, exaustivamente analisadas, não mostraram qualquer alteração significativa, tanto do epitélio nasal quanto da membrana basal e lâmina própria. Não encontramos na literatura consultada qualquer estudo sobre o efeito da mometasona na mucosa nasal normal em animais. Entretanto, ao avaliar criteriosamente as lâminas dos animais tratados com triancinolona, constatamos epitélio nasal normal apenas em um caso. Em todas as outras amostras, várias alterações como diminuição do número de células ciliadas, ausência de cílios, vacuolização de células caliciformes e processo inflamatório

crônico moderado foram observadas. Nossos resultados são discordantes daqueles apresentados por Laliberté et al. (2000) que, ao avaliarem pacientes adultos tratados com triancinolona por seis meses não encontraram alterações no epitélio nasal, possivelmente decorrente de diferenças na metodologia empregada.

Vale ressaltar que a metilprednisolona não provocou alterações significativas no epitélio nasal, apenas uma leve diminuição de células inflamatórias, possivelmente em razão da via de administração ser sistêmica não promovendo agressão local ao epitélio.

Diferentes períodos de movimentação ortodôntica associados a inúmeras magnitudes de força diferentes são encontradas na literatura. Neste trabalho, o período de experimento para se avaliar a movimentação ortodôntica foi fixado em 7 dias, baseado nos trabalhos de King & Fischlschweiger(1982) que afirmam que a movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratos apresenta um ciclo de 14 dias com pico de atividade absorptiva no 7º dia; e de Yokoya et al. (1997) e Martins-Ortiz (2004) os quais sugerem que as consequências marcantes decorrentes da movimentação dentária induzida em ratos podem ser observadas aos sete dias de experimento.

A análise estatística empregada demonstrou que a movimentação dentária observada decorreu realmente da colocação do aparelho ortodôntico, pois nos hemiarcos nos quais não foi instalado aparelho, a distância entre primeiro e terceiro molar foi maior, mostrando a eficiência do dispositivo ortodôntico empregado.

Estudos anteriores foram realizados empregando glicocorticóides sistêmicos para avaliar sua influência na movimentação ortodôntica (ASHCRAFT et al., 1992; ONG et al., 2000; ONG et al., 2001). Entretanto, existem diferenças de metodologia quando comparados com nosso trabalho, principalmente em relação ao modelo experimental empregado, a idade dos animais, a droga testada, bem como a via de administração utilizada. Os resultados obtidos no presente estudo no tocante à movimentação dentária ortodôntica, confirmam resultados anteriormente relatados por Kalia et al

(2004), que mostraram maior magnitude de movimentação dentária nos ratos tratados por longo período com metilprednisolona, muito embora diferenças entre a magnitude de força aplicada, bem como a idade dos animais devam ser consideradas. Em nosso trabalho os ratos foram tratados durante a fase de crescimento, diferente do trabalho de Kalia et al. (2004), onde os ratos já eram adultos com seis meses de idade no início do experimento.

A maior magnitude de movimentação ortodôntica observada no estudo de Kalia et al. (2004), foi confirmada e atribuída à nítida elevação no metabolismo ósseo por eles observada. Nossos dados caminham na mesma direção, ou seja, os animais tratados com metilprednisolona, assim como com triancinolona apresentaram uma tendência a valores menores de área de tecido ósseo, quando comparados com os animais controle e tratados com mometasona. Entretanto não observamos diferenças estatísticas. Talvez um aumento no tamanho da amostra mostraria diferenças mais marcantes.

Neste estudo o tratamento com mometasona e com triancinolona não interferiram na magnitude da movimentação ortodôntica, sendo este dado inédito pois, não encontramos nenhum trabalho na literatura ortodôntica consultada avaliando a influência destes medicamentos em animais e também em humanos.

Os resultados observados no presente estudo nos permitem responder as perguntas por nós elaboradas no início do desenvolvimento deste projeto, obviamente sem desconsiderar o fato de o nosso experimento ter sido desenvolvido com animais. A triancinolona e a mometasona são seguras para o tratamento de rinite alérgica crônica em crianças? A movimentação dentária obtida durante o tratamento ortodôntico nas inúmeras crianças respiradoras bucais e portadoras de más oclusões decorrentes muitas vezes do próprio problema respiratório, pode estar sendo afetada em decorrência de efeitos colaterais destas drogas no tecido ósseo alveolar?

Os nossos resultados associados aos dados encontrados na literatura consultada nos levam a crer que a triancinolona, ao contrário da mometasona, parece não ser segura para o tratamento de crianças, em razão das alterações

observadas no epitélio nasal decorrentes do seu uso bem como da possível influência no crescimento, sugerida pela diminuição significativa no ganho de peso dos animais tratados com esta droga. A influência no crescimento corporal e também craniofacial deverá ser investigada por nós futuramente.

Os resultados observados no presente trabalho também apresentam grande importância clínica para a ortodontia, pois permitem estabelecer estratégias para o tratamento ortodôntico em pacientes submetidos ao tratamento a longo prazo com glicocorticóides sistêmicos, como a aplicação de força mais leves do que as normalmente empregadas no protocolo normal de ativação do aparelho ortodôntico e redução no tempo entre as consultas, visando o maior controle da movimentação dentária destes pacientes. Além disso, forneceu embasamento científico, anteriormente inexistente para a movimentação ortodôntico com segurança naqueles pacientes recebendo tratamento com os glicocorticóides intra-nasais.

6. CONCLUSÕES

Os resultados permitiram concluir que, nas condições experimentais do presente trabalho:

- a) O tratamento com o glicocorticóide sistêmico metilprednisolona interferiu negativamente com o ganho de peso corporal e a concentração plasmática de corticosterona, enquanto que, dentre os glicocorticóides intra-nasais avaliados, a mometasona não interferiu com estes parâmetros e a triancinolona teve efeito semelhante ao da metilprednisolona quanto à interferência com o ganho de peso corporal e provocou menores valores de concentração plasmática de corticosterona, porém não estatisticamente significantes;
- b) O tratamento com metilprednisolona aumentou a magnitude da movimentação dentária induzida ortodonticamente, enquanto o tratamento com mometasona ou com triancinolona não alterou este parâmetro;
- c) O tratamento com metilprednisolona, assim como com triancinolona (mas não com mometasona), provocou diminuição na área de trabéculas ósseas alveolares, tanto no lado submetido à movimentação dentária quanto no lado sem movimentação, porém as diferenças não alcançaram significância estatística;
- d) Os tratamentos com mometasona e com metilprednisolona não provocaram alterações no epitélio nasal, enquanto que a triancinolona provocou importantes alterações nas amostras estudadas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, D.B. Sistemic effects of intranasal steroids: an enocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* **106**: S179-90, 2000.

ASHCRAFT, M.B.; SOUTHARD, K.A.; TOLLEY, E.A. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* **102**: 310-319, 1992.

BAUMRIND, S. A reconsideration of the propriety of the "pressure - tension" hypothesis. *Am J Orthod* **55**: 12-22, 1969.

BILEZIKIAN, J.P.; RAISZ, L.G.; RODAN, G.A. Principles of Bone Biology. San Diego, Academic Press. 1996.

BONER, A.L. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol* **108**: S32-9, 2001.

BRANNAN, M.D.; HERRON, J.M.; AFFRIME, M.B. Safety and tolerability of once-daily mometsone furoare aqueous nasal spray in children. *Clinical Therapeutics* **19**(6): 1330-1339, 1997.

CANALIS, E.; DELANY, A.M. Mechanism of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci* **966**: 73-81, 2002.

CHAVASSIEUX, P.; PASTOUREAU, P.; CHAPUY, M.C.; DELMAS, P.D.; MEUNIER, P.J. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: A biochemical and histomophometric study. *Osteoporos Int* **3**: 97-102, 1993.

CONSENSO SOBRE RINITE. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. n. 66 supl10, 2000.

COOPER, M.S. The sensitivity of bone to glucocorticóids. *Clin Sci* **107**:111-123, 2004.

COSTANZO, L.S. Fisiologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: 1999. Cap. 9, p.307-360: Fisiologia Endócrina.

DELANY, A.M.; DONG, Y.; CANALIS, E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells. *J Cell Biochem* **56**: 295-302, 1994.

DERENDORF, H.; MELTZER, E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications *Allergy* **63**: 1292-1300, 2008.

ERCAN, I.; ÇAKIR, B. O; BASAK, T.; ÖZBAL, A.; SAHIN, A.; BALCI, G., TURGUT, S. Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rat: A preclinical assessment study. *Otolaryngol Head Neck Surg* **134**(5) 501-5, 2006.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 9ª ed. Rio de Janeiro: 1997. Cap. 77, p.871-882: Hormônios Adrenocorticais.

FARRIS, E. J. Breeding of the rat. In: _____. The rat in laboratory investigation. 2nd ed. New York: Hafner, 1963. Chapt 1, p. 1-18.

HELLER, I.J.; NANDA, R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* **75**: 239-258, 1979.

HONG, R.K.; YAMANE, A.; KUWAHARA, Y.; CHIBA, M. The effect of orthodontic retention on the mechanical properties of the periodontal ligament in the rat maxillary first molar. *J Dent Res* **71**: 1350-1354, 1992.

JEFFCOAT, M.K.; CHESTNUT, C.H. Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. *JADA* **24**: 49-52, 1993.

KALIA, S.; MELSEN, B.; VERNA, C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res* **7**: 26-34, 2004.

KAMADA, A.K.; PARS, D.P.; SZEFLER, S.J. Inhaled glucocorticod therapy in children: how much is safe? *Pediatr Pulmonol* **12**:71-2, 1992.

KING, G.J.; FISCHLSCHWEIGER, W. The effect of force magnitude on extractable bone resorptive activity and cemental cratering in orthodontic tooth movement. *J Dent Res* **61**: 775-779, 1982.

LALIBERTÉ, F.; LALIBERTÉ, M.F.; LÉCART, S.; BOUSQUET, J.; KLOSSEC, J.M.; MOUNEDJI, N. Clinical and pathologic methods to assess the long-term safety of nasal corticosteroids. *Allergy* **55**(8): 718-22, 2000.

LEE, W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement – with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *Am J Orthod Dentofac Orthop* **98**: 231-241, 1990.

LEMS, W.F.; JACOBS, J.W.G.; VAN RIJN, H.J.M.; BIJLSMA, J.W.J. Changes in calcium and bone metabolism during treatment with low dose prednisolone in young, healthy male volunteers. *Clin Rheumatol* **14**: 420-424, 1995.

LIPWORTH, B.J.; WILSON, A.M. Twenty-four-hour adrenocortical profiles in asthmatics receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* **101**: S8, 1998.

LUKERT, B.P.; KREAM, B.E. Clinical and Basic Aspects of Glucocorticoids Action in Bone. In: *Principles of Bone Biology*. San Diego, Academic Press, p.533, 1996.

MARTINS-ORTIZ, M.F. Influência dos bifosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções dentárias associadas. 188f. Tese (Doutorado). Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2004.

MELTZER, E.O.; JALOWAYSKI, A.A.; ORGEL, H.A.; HARRIS, A.G. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *Allergy Clin Immunol* **102**(1): 39-49, 1998.

MYGIND, N. Glucocorticoids and rhinitis *Allergy* **48**: 476-90, 1996.

ONG, C.K.L.; WALSH, L.J.; HARBROW, D.; TAVERNE, A.A.R.; SYMONS, A.L. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod* **70**: 118-125, 2000.

ONG, C.K.L.; JOSEPH, B.K.; WATERS, M.J.; SYMONS, A.L. Growth hormone receptor and IGF-I receptor immunoreactivity during orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. **71**: 486-493, 2001.

ORTH, D.N.; KOVACS, W.J. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. P517-664.

PARK, D. M. Influência do estrógeno (17 β – estradiol) no osso alveolar e na movimentação dentária em ratas, após remoção do aparelho ortodôntico. 131p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2004.

RACHELEFSKY, G.; CHERVINSKY, P.; MELTZER, E.; MORRIS, R.; SELTZER, J.; SKONER, D. An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray (Vancenase AQ (VNQ)) on long-term growth in children. *J Allergy Clin Immunol* **101** (suppl): S236, 1998.

ROBINSON, J. A., SHNEIDER, B. J. Histological evaluation of the effect of transseptal fibre resection on the rate of physiological migration of rat molar teeth. *Arch Oral Biol* **37**: 371-75, 1992.

SCHUETZ, P.; CHRIST-CRAIN, M.; SHILD, U.; SÜESS, E.; FACOMPRES, M.; BATY, F.; NUSBAUMER, C.; BRUTSCHE, M.; MUÜLLER, B. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonar Medicine* **8**: 01-08, 2008.

SKONER, D.P.; GENTILE, D.; ANGELINI, B.; KANE, R.; BIRDSALL, D.; BANERJI, D. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* **90**(1): 56-62, 2003.

SZEFLER, S. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* **108**: S26-31, 2001.

TOOGOOD, J.H.; JENNING, B.; CREPEA, S.B.; JOHNSON, J.D. Efficacy of safety of concurrent use of intranasal flunisolide and oral beclomethasone aerosols in treatment of asmatics with rhinitis. *Clin Allergy* **12**: 95-105, 1982.

TYROVOLA, J.B.; SPYROPOULOS, M.N. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int* **32**: 365-371, 2001.

WALDO, C.M.; ROTHBLATT, J.M. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat. *J Dent Res* **33**: 481-486, 1954.

WILSON, A.M.; MCFARLANE, L.C.; LIPWORTH, B.J. Effect of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol* **101**(4):470-4, 1998.

WILSON, A.M.; SIMS, E.J.; MCFARLANE, L.C.; LIPWORTH, B.J. Effect of intranasal corticosteroids on adrenal, bone and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis *J Allergy Clin Immunol* **102**: 598-604, 1998.

VERNA, C.; ZAFFE, D.; SICILIANI, G. Histomorphometric study of bone reactions during orthodontic tooth movement in rats *Bone* **24**: 371-379, 1999.

VERNA, C.; DALSTRA, M.; MELSEN, B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. **22**: 343-352, 2000.

VIGNERY, A., BARON, R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *Anat Rec* **196**: 191-200, 1980.

VOULGARIS, A.; LIAPI, C.; PAPADOPOULOS, J. Effect of low-dose methylprednisolone on calcium balance and bone composition in rats. **20**(11): 659-63, 1997.

YAMANE, A.; FUKUI, T.; CHIBA, M. In vitro measurement of orthodontic tooth movement in the rat given beta-amino-propionitrile or hydrocortisone using a time-lapse videotape recorder. *Eur J Orthod* **19**: 21-8, 1997.

YOKOYA, K.; SASAKI, T.; SHIBASAKI, Y. Distributional changes of osteoclasts and pre-osteoclasts cells in periodontal tissues during experimental tooth movement as revealed by quantitative immunohistochemistry of H⁺-ATPase. *J Dent Res* **76**(1): 580-87, 1997.

ZANATO, V.F.; MARTINS, M.P.; ANSELMO-FRANCI, J.A.; PETENUSCI, S.O.; LAMANO-CARVALHO, T.L. Sexual development of male Wistar rats. *Brasilian J Med Biol Res* **27**: 1273-80, 1994.

9. ANEXOS

ANEXO 1

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

— Comissão de Ética em Experimentação Animal —

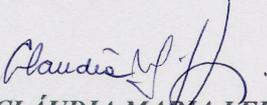


CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo para Uso de Animais em Experimentação n° 097/2007, sobre o projeto intitulado “*Influência do uso crônico de glicocorticóides intra-nasais no osso alveolar e na movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratos*”, sob a responsabilidade da **Professora Doutora Wilma Terezinha Anselmo-Lima**, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi **APROVADO** pela COMISSÃO DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CETEA) em reunião de **29 de outubro de 2007**.

(We certify that the protocol n° 097/2007, about “*Effect of chronic treatment by topical corticosteroid on alveolar bone and orthodontic tooth movement induced in rats*”, agrees with the ETHICAL PRINCIPLES IN ANIMAL RESEARCH adopted by Brazilian College of Animal Experimentation (COBEA) and was approved by the COLLEGE OF MEDICINE OF RIBEIRÃO PRETO OF THE UNIVERSITY OF SÃO PAULO – ETHICAL COMMISSION OF ETHICS IN ANIMAL RESEARCH (CETEA) in **10/29/2007** meeting).

Ribeirão Preto, 31 de outubro de 2007.



Prof. Dra. CLÁUDIA MARIA LEITE MAFFEI
Presidente, em exercício, da Comissão de Ética
em Experimentação Animal

ANEXO 2

Tabela 1 – Peso corporal (gramas) dos animais dos grupos controle (C), tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P), no início do experimento. Aplicação da análise de variância (ANOVA).

Grupos	Média	Desvio Padrão
C	121,5450	15,6000
M	117,5835	10,2670
T	113,8130	13,5610
P	121,9240	10,0419
Total	118,7164	12,7831

Fonte de variação	SQ	gl	QM	F	P
Entre grupos	872,329	3	290,776	1,836	0,148
Dentro dos grupos	12036,804	76	158,379		
Total	12909,134	79			

Tabela 2 – Peso corporal (gramas) dos animais dos grupos controle (C), tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P), ao final do experimento. Aplicação da análise de variância (ANOVA).

Grupos	Média	Desvio Padrão
C	474,5268	40,7853
M	488,7690	43,9674
T	400,4875	29,8717
P	446,9935	39,4586
Total	448,0908	53,2430

Fonte de variação	SQ	gl	QM	F	P
Entre grupos	102796,0	3	34265,325	22,741	0,000
Dentro dos grupos	106980,3	71	1506,765		
Total	209776,3	74			

Ajuste quadrático estimado pela análise de regressão pelo método dos mínimos quadrados, para verificar o comportamento da variável peso corporal ao longo do experimento, dos animais dos quatro grupos estudados.

Grupo C $\text{Peso} = 15,01 + 98,57 * \text{Semana} - 4,91 * \text{Semana}^2$

$R^2 = 94,4\%$ O R^2 indica o quanto da variação do Peso é explicada pela variação do tempo.

Ajuste muito bom.

Grupo M $\text{Peso} = 10,55 + 102,66 * \text{Semana} - 5,20 * \text{Semana}^2$

$R^2 = 95,4\%$ Ajuste muito bom.

Grupo T $\text{Peso} = 22,45 + 85,73 * \text{Semana} - 4,39 * \text{Semana}^2$

$R^2 = 95,0\%$ Ajuste muito bom.

Grupo P $\text{Peso} = 32,33 + 84,90 * \text{Semana} - 4,63 * \text{Semana}^2$

$R^2 = 91,8\%$ Ajuste muito bom.

ANEXO 3

Tabela 3 – Concentração plasmática de corticosterona (pg/mL) nos ratos dos grupos controle (C), tratados com mometasona (M), com triancinolona (T) e com metilprednisolona (P). Aplicação do teste de Kruskal-Wallis: $\chi^2 = 32,84$; $p = 0,001$).

Grupos Experimentais				
Grupo C	Grupo M	Grupo T	Grupo P	
12	20,2	6	5,5	
39,8	19,6	16,2	3,8	
27,2	34,6	16,4	9,5	
78,6	33,6	32,6	3,8	
75,4	28	15,6	3,8	
69,4	16,2	21,8	3,8	
12,2	36,2	17,6	3,8	
13	16,2	16,8	3,8	
31,8	60,4	34,2	3,8	
23,2	28,4	6	3,8	
84,2	38,2	6	3,8	
11,8	34,2	6	15	
24,6	16,4	33,6	13,2	
40,4	27,6	6	3,8	
50,6	22,8	39,8		
18	21,8			
	21,8			

Medidas	Grupo C	Grupo M	Grupo T	Grupo P
Mediana	29,50	27,60	16,40	3,80
Mínimo	11,80	16,20	6,00	3,80
Máximo	84,20	60,40	39,80	15,00
Média	38,26	28,01	18,31	5,80
Desvio padrão	25,74	11,13	11,77	3,85

ANEXO 4

Tabela 4 - Distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P). Aplicação do teste t de Student para amostras pareadas para comparação entre os lados sem e com movimentação dentária: $p < 0,0001$.

Grupos experimentais							
C/d	C/e	M/d	M/e	T/d	T/e	P/d	P/e
8	7.89	7.24	7.03	7.26	7.13	7.18	7.02
7.66	7.44	7.38	7.22	7.44	7.31	7.55	7.24
7.79	7.65	7.14	6.9	7.59	7.49	7.13	6.87
7.7	7.66	7.17	6.97	7.27	7.18	7.71	7.53
7.23	7.02	7.46	7.22	7.54	7.23	7.77	7.43
7.38	7.24	7.55	7.45	7.35	7.2	7.71	7.54
7.48	7.32	7.65	7.54	7.63	7.51	7.91	7.55
7.28	7.16	7.48	7.36	7.49	7.32	7.47	7.22
7.12	7.07	7.45	7.33	7.56	7.39	7.49	7.24
6.94	6.83	7.09	6.87	7.55	7.4	7.44	7.28
7.73	7.52	7.14	6.89	7.26	7.13	7.5	7.24
7.12	6.99	7.21	7.03	7.47	7.4	7.38	7.03
7.27	7.19	7.24	7.06	7.44	7.23	7.61	7.37
7.19	6.98	7.45	7.29	7.31	6.96	7.33	7.02
7.44	7.26	7.77	7.61	7.32	7.25		
7.44	7.33	7.89	7.73	7.3	7.02		
7.49	7.34	7.56	7.49				

Grupos	Média	D P
C/d (n = 17)	7,43	0,28
C/e (n= 17)	7,29	0,28
M/d (n= 17)	7,40	0,23
M/e (n= 17)	7,23	0,27
T/d (n= 16)	7,42	0,13
T/e (n= 16)	7,26	0,16
P/d (n= 14)	7,51	0,22
P/e (n= 14)	7,26	0,21

ANEXO 5

Tabela 5 - Magnitude da movimentação dentária nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P). Aplicação da análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey para comparação entre os grupos: $p < 0,001$.

Grupos experimentais			
Controle	Mometasona	Triancinolona	Prednisolona
0.11	0.21	0.13	0.16
0.22	0.16	0.13	0.31
0.14	0.24	0.1	0.26
0.04	0.2	0.09	0.18
0.2	0.24	0.31	0.34
0.14	0.1	0.15	0.17
0.16	0.11	0.12	0.36
0.12	0.12	0.17	0.25
0.05	0.12	0.17	0.25
0.11	0.22	0.1	0.16
0.21	0.25	0.13	0.26
0.13	0.18	0.07	0.35
0.08	0.18	0.21	0.24
0.21	0.16	0.35	0.31
0.18	0.16	0.07	
0.11	0.16	0.28	
0.15	0.07		

Grupos	Média	D P
C (n = 17)	0,14	0,06
M (n= 17)	0,17	0,05
T (n= 16)	0,16	0,08
P (n= 14)	0,26	0,07

Fonte de variação	SQ	gl	QM	F	P
Entre grupos	0,117	3	3,904E-02	8,924	0,000
Dentro dos grupos	0,262	60	4,374E-03		
Total	0,380	63			

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

Influência do tratamento a longo prazo com glicocorticóides intra-nasais no osso alveolar e na movimentação dentária induzida ortodonticamente em ratos

Danielle Morello Park¹, Wilma Terezinha Anselmo Lima², Teresa Lúcia Lamano Carvalho³, Janete Aparecida Anselmo Franci⁴

¹ Pós-graduando do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

² Professora Titular do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

³ Professora Titular do Departamento de Morfologia Estomatologia e Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

⁴ Professora Associada do Departamento de Morfologia Estomatologia e Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:

Danielle Morello Park – Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Av. Bandeirantes, 3900 – 14049-900 – Ribeirão Preto – SP – Fone: 16- 36022862 – Fax: 16-36022860 – E-mail: daniellepark@bol.com.br

Resumo

INTRODUÇÃO: O sucesso do tratamento ortodôntico depende, entre outros fatores da remodelação óssea que, quando bem sucedida, promove menor dano tecidual, menor dor e movimento dentário mais rápido, resultando em um período mais curto de tratamento. Vários hormônios, dentre os quais podemos destacar os glicocorticóides, desempenham importante papel no metabolismo ósseo. No entanto, a influência de alterações nas concentrações plasmáticas destes hormônios na reabsorção óssea decorrente de tratamento ortodôntico ainda é pouco conhecida. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a possível ação de dois glicocorticóides intra-nasais, comparativamente à de um glicocorticoide de administração sistêmica, no osso alveolar e na movimentação ortodôntica em ratos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Oitenta animais com 28 dias de idade foram distribuídos em 4 grupos, sendo um grupo controle e outros 3 grupos tratados por 7 semanas com as seguintes drogas, fuorato de mometasona intra-nasal, acetono de triancinolona intra-nasal e succinato sódico de metilprednisolona sub-cutâneo. Tiveram aparelho ortodôntico instalado no incisivo e primeiro molar superior direito. **RESULTADOS:** O tratamento com prednisolona aumenta a magnitude da movimentação dentária, enquanto o tratamento com mometasona ou com triancinolona provoca apenas uma tendência a valores aumentados de movimentação dentária induzida ortodonticamente. O tratamento com prednisolona, assim como com triancinolona, tende a provocar diminuição na área de trabéculas ósseas alveolares, tanto no lado submetido à movimentação dentária quanto no lado sem movimentação. **CONCLUSÃO:** Os resultados observados no presente trabalho também apresentam grande importância clínica, pois permitem estabelecer estratégias para o tratamento ortodôntico em pacientes submetidos a tratamento à longo prazo com

glicocorticóides sistêmicos, como a aplicação de força mais leves do que as normalmente empregadas no protocolo normal de ativação do aparelho ortodôntico e redução no tempo entre as consultas, visando o maior controle da movimentação dentária destes pacientes. Além disso, forneceu embasamento científico, anteriormente inexistente para a movimentação ortodôntico com segurança naqueles pacientes recebendo tratamento com os glicocorticóides intra-nasais.

Palavras-chave: glicocorticóides intra-nasais, movimentação ortodôntica, ratos

INTRODUÇÃO

O sucesso do tratamento ortodôntico depende, entre outros fatores da remodelação óssea que, quando bem sucedida, promove menor dano tecidual, menor dor e movimento dentário mais rápido, resultando em um período mais curto de tratamento e em estabilidade a longo-prazo¹. Fatores locais como citocinas e fatores de crescimento, bem como fatores sistêmicos, entre os quais destacam-se os hormônios, influenciam a ativação e resposta das células do ligamento periodontal e osso alveolar durante o movimento dentário².

Diversos trabalhos foram realizados com o objetivo de estabelecer a relação entre níveis plasmáticos hormonais, particularmente de glicocorticóides, e o metabolismo ósseo. Evidências mostraram que estes esteróides desempenham importante papel no metabolismo ósseo, promovendo equilíbrio entre formação e reabsorção, mantendo desta maneira um padrão ósseo normal. Assim, alterações nas concentrações plasmáticas de glicocorticóides estão associadas à alteração neste equilíbrio, resultando em significativa alteração na homeostasia do tecido ósseo³. Embora os glicocorticóides exerçam efeitos no metabolismo ósseo *in vivo*, a influência de alterações nas concentrações plasmáticas destes hormônios na reabsorção óssea decorrente de tratamento ortodôntico ainda é pouco conhecida. No entanto, existem evidências de que a movimentação ortodôntica é maior em ratos tratados com glicocorticóides administrados por via sub-cutânea, sendo este efeito possivelmente decorrente da indução de um hiperparatireoidismo secundário^{4,5}.

Os glicocorticóides estão disponíveis no mercado em diferentes formulações para serem administrados por via endovenosa, oral, inalatória, intra-nasal, e

dermatológica. Visando minimizar os efeitos colaterais provocados por estes medicamentos e diminuir a dose total requerida para obtenção do efeito desejado, atualmente tem se empregado os glicocorticóides por via intra-nasal⁶.

Assim, estes corticóides são amplamente utilizados em tratamentos de pacientes respiradores bucais portadores de rinite alérgica, rinosinusite crônica, rinite não alérgica e pólipos nasais. Considerando que a prevalência de problemas respiratórios tem aumentado nos últimos anos e sendo a respiração bucal o fator ambiental mais importante na etiologia das maloclusões, um importante número de pacientes submetidos ao tratamento ortodôntico pode apresentar alterações no metabolismo ósseo alveolar decorrente do uso destes esteróides⁶, reforçando a necessidade da obtenção de informações acerca do uso destes medicamentos previamente ao tratamento ortodôntico. Sendo a qualidade da movimentação dentária essencial para o êxito do tratamento, o conhecimento e o controle dos fatores que interferem nesta movimentação tornam-se imprescindíveis à Ortodontia.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a possível ação de dois glicocorticóides intra-nasais, comparativamente à de um glicocorticóide de administração sistêmica, no osso alveolar e na movimentação dentária induzida ortodonticamente, em ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi utilizada neste estudo experimental prospectivo uma amostra de 80 ratos Wistar (*Ratus Norvegicus*), com 28 dias de idade e pesando 90 a 140 gramas no início do experimento. Foram mantidos em caixas coletivas, em um ambiente com temperatura ($24 \pm 0,5^\circ\text{C}$) e luz (12 horas escuro/12 horas claro, luzes acesas à 6 horas) controladas. Receberam água e ração balanceada *ad libitum*.

Os ratos foram distribuídos em 4 grupos de 20 animais, sendo um grupo controle (C - ratos tratados com 1 administração diária de 10µL de solução salina em cada fossa nasal) e outros 3 grupos tratados com as seguintes drogas, fuorato de mometasona (M - ratos tratados com 1 administração diária de 10µL de fuorato de mometasona em cada fossa nasal), acetonido de triancinolona (T - ratos tratados com 1 administração diária de 10µL de acetonido de triancinolona em cada fossa nasal) e succinato sódico de metilprednisolona (P - ratos tratados com 1 injeção subcutânea diária de 8 mg/kg de succinato sódico de metilprednisolona).

Todos os animais foram tratados por 7 semanas tiveram aparelho ortodôntico instalado no incisivo e primeiro molar superior direito, com força inicial de ativação de 75 gramas, (Figura 1) semelhante ao descrito por Martins-Ortiz (2004)⁷. O hemiarco esquerdo serviu de controle, não recebendo qualquer tipo de aparelho ortodôntico. Os animais foram anestesiados com uma injeção intraperitonal de solução de ketamina (Agener União) e xilasina (Coopers) na proporção de 0,8 mL e 0,7 mL respectivamente, para instalação dos aparelhos ortodônticos. A dose de solução anestésica utilizada foi de 0,10 mL/100 g de peso corporal.

Foi realizada, sempre pelo mesmo investigador, a medida linear da distância entre a face mesial do primeiro molar superior e face distal do terceiro molar superior, ao nível da margem gengival, de ambos lados da arcada dentária superior, utilizando paquímetro digital (DIGIMESS – ref. 100.174BL), de forma semelhante à descrita por Ong et al. (2000)³. Foram realizadas duas medidas em cada hemiarco e o valor considerado foi a média aritmética destas duas medidas. O erro do método baseado em

duas medidas já foi anteriormente descrito por Verna et al. (2000)⁸. As medidas foram obtidas no dia da eutanásia dos animais, realizada por meio de decaptação.

A histometria do osso alveolar foi realizada por meio da avaliação das áreas de trabeculado ósseo presente em uma área teste, previamente padronizada utilizando microscópio ótico (Axioskop 2 plus, Zeiss - Germany) associado a um sistema para análise de imagem (Axiovision 4.6, Zeiss – Germany). Os dados obtidos foram expressos em mm².

A comparação dos resultados de distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar (lado sem movimentação *versus* lado com movimentação dentária) foi realizada pelo teste t de Student para amostras pareadas. A comparação dos resultados de magnitude da movimentação dentária foi realizada pela Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para comparação das amostras 2 a 2 ($p < 0,05$ para significância estatística).

No tocante à variável área de osso alveolar, as 4 amostras do lado sem movimentação, assim como as 4 amostras do lado com movimentação dentária, foram comparadas pela Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para comparação das amostras 2 a 2 ($p < 0,05$ para significância estatística). A comparação entre os lados com e sem movimentação dentária foi realizada pelo teste t de Student para amostras pareadas ($p < 0,05$ para significância estatística).

RESULTADOS

A distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar foi maior no lado com movimentação do que no lado sem movimentação dentária, em todos os grupos experimentais (Figura 2). A magnitude da movimentação

dentária (distância mesio-distal no lado com movimentação – distância mesio-distal no lado sem movimentação dentária) foi significativamente maior no grupo tratado com prednisolona do que nos demais grupos experimentais. Os grupos de animais controles, tratados com mometasona e com triancinolona foram semelhantes entre si (Figura 3).

A área de osso alveolar dos grupos tratados com triancinolona e com prednisolona tendeu a ser menor do que nos grupos controle e tratado com mometasona, principalmente no lado sem movimentação dentária, porém as diferenças não alcançaram significância estatística. Da mesma forma, a diferença entre os lados com e sem movimentação dentária não foi estatisticamente significativa (Figura 4).

DISCUSSÃO

A análise estatística empregada demonstrou que a movimentação dentária observada decorreu realmente da colocação do aparelho ortodôntico, pois nos hemiarcos nos quais não foi instalado aparelho, a distância entre primeiro e terceiro molar foi maior, mostrando a eficiência do dispositivo ortodôntico empregado.

Estudos anteriores foram realizados empregando glicocorticóides sistêmicos para avaliar sua influência na movimentação ortodôntica^{4,3,9}. Entretanto, nossos resultados não podem ser comparados aos deles em razão da diferença na idade dos animais, no tipo de animal, da droga empregada bem como do tipo de administração. Os resultados obtidos no presente estudo no tocante à movimentação dentária ortodôntica, confirmam resultados anteriormente relatados por Kalia et al (2004)⁵, que mostraram maior magnitude de movimentação dentária nos ratos tratados por longo período com metilprednisolona, muito embora diferenças entre a magnitude de força aplicada e bem com a idade dos animais devam ser consideradas. Em nosso trabalho os ratos foram

tratados em fase de crescimento, diferentemente do trabalho de Kalia e colaboradores, onde os ratos já eram adultos com seis meses de idade no início do experimento.

A maior magnitude de movimentação ortodôntica observada no estudo de Kalia et al. (2004)⁵, foi confirmada e atribuída pela nítida elevação no metabolismo ósseo por eles observados. Nossos dados caminham na mesma direção, ou seja, os animais tratados com metilprednisolona assim como com triancinolona apresentaram uma tendência a valores menores de área de tecido ósseo, quando comparados com os animais controle e tratados com mometasona. Entretanto, não observamos diferenças estatísticas. Talvez um aumento no tamanho da amostra mostraria diferenças mais marcantes. Neste estudo o tratamento com mometasona e com triancinolona não interferiram na magnitude da movimentação ortodôntica, sendo este dado inédito pois, não existe nenhum trabalho na literatura ortodôntica avaliando a influência destes medicamentos em animais e também em humanos.

CONCLUSÕES

Os resultados permitiram concluir que, nas condições experimentais do presente trabalho, o tratamento com prednisolona aumenta a magnitude da movimentação dentária, enquanto o tratamento com mometasona ou com triancinolona provoca apenas uma tendência a valores aumentados de movimentação dentária induzida ortodonticamente; e o tratamento com prednisolona, assim como com triancinolona (mas não com mometasona), tende a provocar diminuição na área de trabéculas ósseas alveolares, tanto no lado submetido à movimentação dentária quanto no lado sem movimentação, porém as diferenças não alcançam significância estatística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee, W. (1990). "Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement – with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration." *Am J Orthod Dentofac Orthop* **98**: 231-241.
2. Tyrovola, J.B.; Spyropoulos, M.N. (2001). "Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment." *Quintessence Int* **32**: 365-371.
3. Ong, C.K.L.; Walsh, L.J.; Harbrow, D.; Taverne, A.A.R.; Symons, A.L. (2000). "Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat." *Angle Orthod* **70**: 118-125.
4. Ashcraft, M.B.; Southard, K.A.; Tolley, E.A. (1992). "The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement." *Am J Orthod Dentofac Orthop* **102**: 310-319.
5. Kalia, S.; Melsen, B.; Verna, C. (2004). "Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment." *Orthod Craniofac Res* **7**: 26-34.
6. Szeffler, S. (2001). "Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids." *J Allergy Clin Immunol* **108**: S26-31.
7. Martins-Ortiz, M.F. "Influência dos bifosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções dentárias associadas." (2004). 188f. Tese (Doutorado). Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2004.
8. Verna, C.; Dalstra, M.; Melsen, B. (2000). "The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model." **22**: 343-352.

9. Ong, C.K.L.; Joseph, B.K.; Waters, M.J.; Symons, A.L. (2001). "Growth hormone receptor and IGF-I receptor immunoreactivity during orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat." **71**: 486-493.

LEGENDA DE FIGURAS

Figura 1 - Vista oclusal do aparelho ortodôntico utilizado, constituído de um segmento de mola fechada, fixada ao incisivo e 1º molar superior direito do animal.

Figura 2 - Distância entre a face mesial do primeiro molar e a face distal do terceiro molar (média \pm EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (teste t de Student para amostras pareadas para comparação entre os lados sem e com movimentação dentária - *diferença estatisticamente significantes: $p < 0,0001$).

Figura 3 - Magnitude da movimentação dentária (média \pm EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P) (ANOVA seguida do teste de Tukey para comparação entre os grupos - letras diferentes assinalam diferenças estatisticamente significantes: $A \neq B$, $p < 0,001$).

Figura 4 - Área de osso alveolar medida em área teste nos lados com e sem movimentação dentária (média \pm EPM) nos ratos controles (C) e tratados com mometasona (M), triancinolona (T) e metilprednisolona (P).

Figura 1



Figura 2

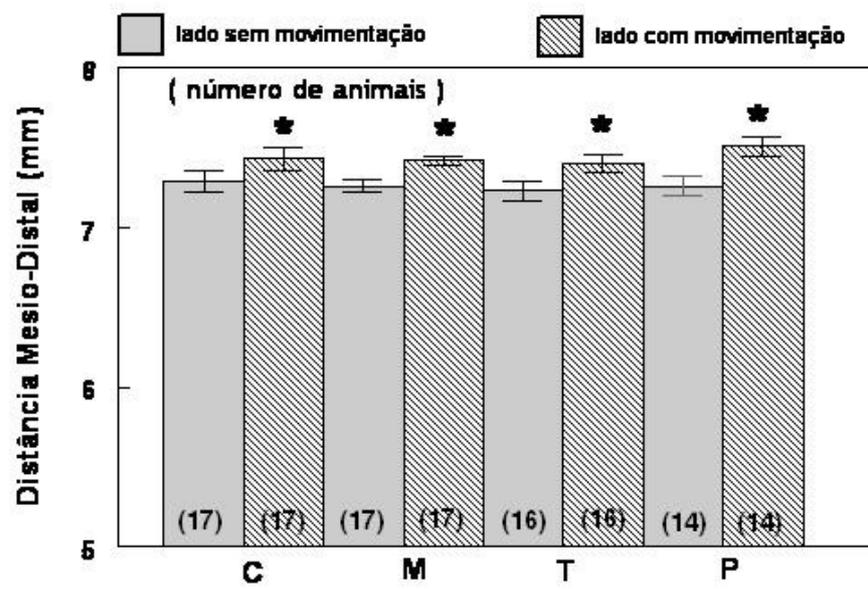


Figura 3

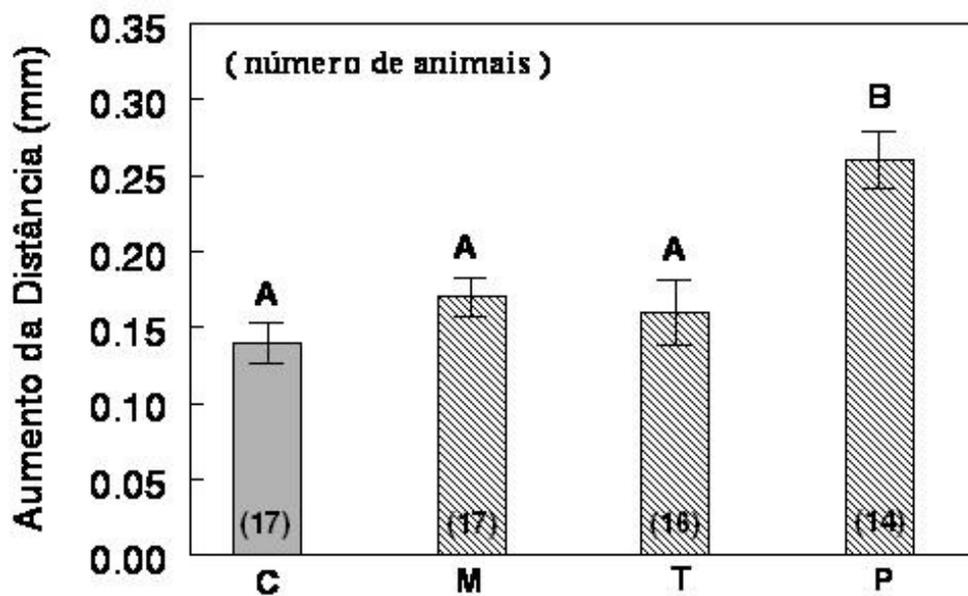
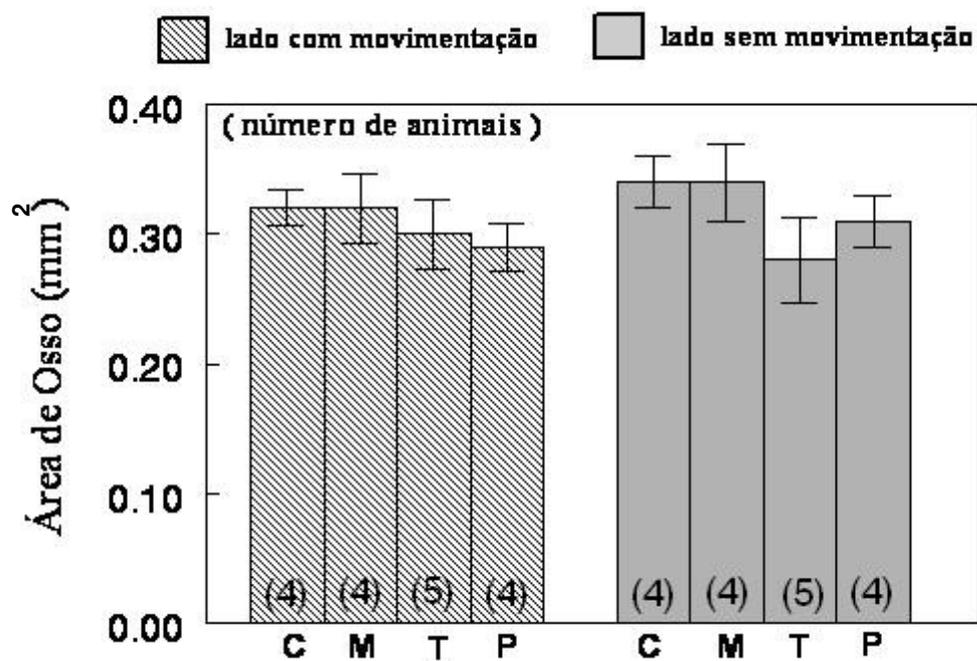


Figura 4



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)