

REVISÃO DE LITERATURA

**Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico:
uma revisão de literatura**

JÚLIA HELENA BARBEJAT BARROS

Especialista em Ortodontia pela Odontoclínica Central da Marinha (OCM)
Graduada em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

TERESA CRISTINA PEREIRA DE OLIVEIRA

Capitão de Corveta (CD) - Ajudante da Clínica de Ortodontia da Odontoclínica Central da Marinha
Mestre em Ortodontia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Ortodontia pela Odontoclínica Central da Marinha (OCM)

Resumo: O objetivo deste estudo foi revisar a literatura científica disponível quanto aos aspectos relativos à hipersensibilidade ao níquel, suas implicações na Ortodontia e condutas clínicas que proporcionem proteção ao paciente hipersensível. A reação alérgica ao níquel acontece em duas fases distintas: a fase de sensibilização e a fase de reação ou reexposição, quando então ocorrem as manifestações clínicas características dessa condição. A liberação de níquel na cavidade oral acontece por meio da corrosão dos acessórios ortodônticos e depende das condições da cavidade bucal e das características da composição dos acessórios. Dentre os sinais e sintomas relacionados à condição, os mais comumente observados são: hiperplasia gengival, queilite angular, queimação, vermelhidão e eczemas. Pode-se constatar que o conhecimento dos aspectos relacionados à alergia ao níquel é fundamental para o tratamento ortodôntico seguro do paciente hipersensível. Materiais alternativos, livres de níquel, quando corretamente indicados, podem ser utilizados de maneira segura e eficaz.

Palavras-chave: Ortodontia; Hipersensibilidade; Níquel.

Como citar este artigo: Barros JHB, Oliveira TCP. Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico: uma revisão de literatura. Arq Bras Med Naval. 2018 jan/dez;79(1):35-44.

Submetido: 01/08/2018

Revisado e aceito: 27/08/2018

Endereço de contato: Rua: César Zama, 185 - Bairro: Lins de Vasconcelos, Rio de Janeiro - RJ, CEP:20725-090

Telefone do autor principal: (21) 99626-9314

E-mail do autor principal: teresacrisorto@gmail.com

Os autores não relatam interesse comercial, financeiro ou de propriedade nos produtos ou empresas descritos neste artigo.

As opiniões expressas neste artigo são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico:
uma revisão de literatura

INTRODUÇÃO

Historicamente, até a década de 30, segundo Lindquist e Kesling, citados por Kusy¹, o material constituinte das bandas, tubos e arcos utilizados nos aparelhos ortodônticos era a liga de ouro (tipo IV), de 14 a 18 quilates, enquanto o ouro platinado era utilizado para bráquetes ortodônticos. Durante a 1ª Guerra Mundial, diferentes tipos de ligas de aço inoxidável foram desenvolvidas, e, segundo Zapfe também citado no artigo científico de Kusy¹, nesse período alemães, britânicos e americanos desenvolveram as ligas de aço inoxidável austenítica, martensítica e ferrítica, respectivamente. No início dos anos 40, Begg e Wilcox lançaram na Austrália os primeiros fios ortodônticos de aço inoxidável, porém, apenas na década de 60 esses materiais começaram a ser amplamente utilizados¹.

Desde então, acessórios como bráquetes, tubos e fios compostos de liga de níquel-titânio e de aço inoxidável, são frequentemente utilizados na prática clínica. As ligas de níquel-titânio, por exemplo, contêm, aproximadamente, 50% do metal em sua composição, e podem liberá-lo na cavidade oral em quantidades suficientes para a ocorrência de manifestações alérgicas². Materiais de aço inoxidável, possuem apenas 8% de níquel²⁻⁴. Apesar disso, Fors e Persson⁵, em 2006, afirmaram que o níquel é o alérgeno causador da dermatite de contato mais comum na Europa e Estados Unidos e inúmeros indivíduos têm contato com esse elemento por meio do tratamento ortodôntico.

Em virtude da presença frequente de níquel nos acessórios ortodônticos, houve um aumento no interesse pelo estudo da biocompatibilidade desses materiais. A preocupação se torna ainda maior, pois o níquel, de acordo com Menezes *et al.*⁶, em 2004, é responsável por provocar mais reações adversas no ser humano do que todos os outros metais combinados.

Há uma vasta gama de reações que podem ser observadas em pacientes alérgicos ao níquel que estão sob tratamento

ortodôntico, como: eczemas de leves a severos, dermatite de contato, dermatite localizada, gengivite, queilite angular, descamação labial, perda do paladar, sensação de queimação, dormência, entre outros².

À medida que a susceptibilidade de pacientes a reações adversas causadas por determinados materiais ortodônticos aumenta, cresce também a necessidade de se conhecer e de saber como agir em tais situações. Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura sobre a hipersensibilidade ao níquel, considerando sua epidemiologia, a biologia da reação de hipersensibilidade, a liberação de níquel na saliva, as principais manifestações clínicas da hipersensibilidade ao níquel e os meios de proteção ao paciente hipersensível.

REVISÃO DE LITERATURA

Epidemiologia da hipersensibilidade ao níquel

Noble *et al.*², em 2008, estimaram que 11% de todas as mulheres e 20% das mulheres entre 16 e 35 anos, aproximadamente, tem hipersensibilidade ao níquel. Entretanto, essa hipersensibilidade ao níquel acometeria apenas 2 % dos homens, fato que se deve provavelmente ao contato prévio com joias e semi joias contendo esse metal.

Todd e Burrows³, em 1989, conduziram um estudo a fim de relacionar a alergia ao níquel ao tratamento ortodôntico. A casuística foi composta por 294 pacientes, que procuraram clínicas dermatológicas para a realização de testes de contato (*patch test*), a fim de confirmar ou excluir o diagnóstico de dermatite de contato após o aparecimento de erupções cutâneas. Os indivíduos avaliados também responderam questionário sobre o histórico do uso de joias, relógios, botões nas roupas, bráquetes ortodônticos e *piercings*. Os autores observaram que existe uma significativa relação entre o uso de brincos e *piercings* e a ocorrência de hipersensibilidade ao níquel, pois foi encontrada uma razoável redução de alergia entre pacientes que estiveram sob tratamento com aparelhos ortodônticos

antes de utilizarem brincos e/ou *piercings*. A mesma relação foi observada em pacientes que nunca fizeram uso de brincos, mas estiveram, em algum momento, em tratamento ortodôntico, pois nenhum deles demonstrou alergia. Entretanto, uma alta incidência de reações alérgicas foi descrita em pacientes que tiveram aparelhos ortodônticos instalados após o uso de brincos. Esse fato, segundo os autores, sugere uma tolerância a hipersensibilidade ao níquel quando a terapia ortodôntica é realizada antes do uso de brincos e/ou *piercings*.

A fim de observar a possível relação do uso de aparelhos ortodônticos e a hipersensibilidade ao níquel, Kalimo, Mattila e Kautiainens⁷, em 2004, avaliaram 153 indivíduos. Os pacientes foram submetidos a exame clínico, investigados quanto ao uso prévio de brincos/*piercings* e responderam questionário direcionado ao tratamento ortodôntico. Dessa casuística, 113 tinham histórico de uso de brincos e 70 tinham usado aparelho nos últimos 10 anos. O diagnóstico foi realizado por meio de teste epicutâneo, também conhecido como teste de contato (*patch test*) e questionários. Os autores concluíram que a alergia ao níquel estaria intimamente relacionada ao uso de brincos, pois dentre os pacientes que foram submetidos a tratamento ortodôntico com aparelho fixo, 54% faziam uso de brincos/*piercings* e eram alérgicos ao níquel, contra apenas 10 % que não faziam uso de tal acessório. Foi também relatado nesse estudo a maior prevalência de mulheres com alergia ao níquel, em comparação com pacientes do sexo masculino. Ainda em 2004, Menezes *et al.*⁶, com o intuito de analisar as reações de hipersensibilidade a oito metais comumente utilizados na Ortodontia, dentre eles o níquel, observaram um grupo de 38 pacientes que também foram submetidos a teste de contato e avaliados por um dermatologista. O resultado positivo para o níquel foi de 21,1%, ou seja, oito pacientes em 38 foram considerados alérgicos ao metal. A hipersensibilidade ao níquel avaliada antes da colocação do aparelho foi de 28,6% para o

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico:
uma revisão de literatura

sexo feminino e 11,8% para o sexo masculino. Após a colocação do aparelho a avaliação da hipersensibilidade apresentou aumento na positividade para o sexo feminino, que passou de 28,6% para 33,3%, enquanto que para o sexo masculino permaneceu inalterada (em 11,8%).

Genulhu *et al.*⁸, no ano de 2005 avaliaram o papel do gênero, idade, histórico prévio de alergia e o tempo de exposição ao níquel em pacientes que apresentaram reação alérgica ao metal. Foram avaliados 48 pacientes, em tratamento ortodôntico e com histórico de boa saúde geral e bucal. Os pacientes avaliados foram separados em dois grupos: com e sem manifestações clínicas da hipersensibilidade ao níquel. Os investigadores não relataram qualquer tipo de controle de higiene realizado durante a investigação com o objetivo de nivelar a casuística para a exclusão de variáveis confundidoras como a gengivite, por exemplo. Os resultados demonstraram que os pacientes que apresentaram manifestações clínicas eram significativamente mais jovens que aqueles sem nenhuma reação e que mulheres apresentaram mais manifestações orais da hipersensibilidade, porém, sem diferença estatisticamente significativa. O tempo de exposição ao níquel foi em média maior nos pacientes que apresentaram manifestações orais (29 meses) do que naqueles que não apresentaram (23,1 meses), mas também, não houve diferença estatística significativa. Finalmente, os autores também concluíram que o histórico prévio de alergia estava associado com as manifestações clínicas da hipersensibilidade ao níquel, uma vez que a maior parte dos pacientes que apresentaram manifestações orais da condição (60,2%) relataram reações alérgicas prévias.

KoIokitha, Kaklamanos e Papadopoulos⁹, em 2008, após realizarem a meta-análise de estudos prévios que avaliaram a hipersensibilidade ao níquel após a instalação ou remoção de acessórios ortodônticos, concluíram que os pacientes que estavam sob tratamento ortodôntico

tinham maior prevalência de alergia ao níquel do que a população em geral. Entretanto, quando os pacientes com brincos e/ou *piercings*, foram retirados da casuística, não se observou nenhuma diferença quanto aos acometidos pela hipersensibilidade ao níquel. Ainda em 2008, Noble *et al.*² publicaram uma revisão de literatura que foi ilustrada com o relato de dois casos clínicos de manifestações orais da hipersensibilidade ao níquel. Os pesquisadores afirmaram que a alergia ao níquel ocorre mais frequentemente do que a qualquer outro metal. Relataram, ainda, que foi estimado que 11% de todas as mulheres e 20 % das mulheres entre 16 e 35 anos apresentavam sensibilidade ao metal. Essa condição, segundo os autores, foi menos comum no sexo masculino (apenas 2%) provavelmente devido ao pequeno contato com o níquel presente em brincos.

Em 2012, Pazzini *et al.*¹⁰ a partir de um grupo de 80 pacientes em tratamento ortodôntico avaliaram com mais detalhe o *status* periodontal do subgrupo de 42 indivíduos que foram diagnosticados com alergia ao níquel por meio de teste epicutâneo. Os sujeitos da casuística foram alocados então em dois grupos distintos: pacientes em tratamento ortodôntico que receberam bráquetes convencionais e pacientes que receberam bráquetes *nickel free*. Os pacientes foram monitorados quanto ao *status* periodontal durante 12 meses, com intervalo de 3 meses, em 5 ocasiões (T⁰, T¹, T², T³ e T⁴) em que foram avaliadas as características clínicas do tecido gengival (cor, volume e sangramento à sondagem) tomando como referência as superfícies (mesial, distal, vestibular e palatina/lingual) do primeiro pré-molar, devido à localização desse elemento dentário (aproximadamente no ponto médio de cada quadrante da cavidade oral). O índice gengival de Løe foi utilizado nessas avaliações, levando em consideração as alterações na qualidade do tecido gengival e a média dos scores obtidos foi utilizada para classificar o paciente em uma das 4 seguintes categorias: 0-tecido gengival normal; 1-

inflamação leve, pequena alteração de cor, edema suave, sem sangramento à sondagem; 2-inflamação moderada, aparência avermelhada, edema suave e sangramento à sondagem; e 3-inflamação severa, aparência avermelhada, edema evidente, ulceração e tendência a sangramento espontâneo. Após cada exame. os indivíduos receberam profilaxia e instruções de higiene oral. Nessa casuística de pacientes alérgicos, 67% (28) eram mulheres, enquanto 33% eram homens numa proporção de 2:1 de mulheres em relação aos homens presentes no grupo avaliado. Os resultados apresentados revelaram que não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao *status* periodontal nos primeiros 9 meses de tratamento. Houve diferenças estatisticamente significativas encontradas entre os períodos T³ e T⁴, em que pacientes que usavam bráquetes convencionais apresentaram médias mais elevadas de *score* de índice gengival do que aqueles que utilizaram bráquetes *nickel free*.

Schuster *et al.*¹¹ realizaram no ano de 2004 um estudo epidemiológico, utilizando questionários, em 68 consultórios na Alemanha que teve por objetivo avaliar a alergia induzida por acessórios ortodônticos, sua incidência e o impacto que esta condição causa no tratamento ortodôntico a fim de propor tratamentos alternativos. O questionário foi respondido por 68 ortodontistas que atuavam em consultórios particulares e foram solicitados a registrar e relatar episódios de reação alérgica à ligas ortodônticas. Os pesquisadores estimam que o estudo alcançou um universo de 60.000 pacientes dos quais 139 (0,23%) reportaram alergia às ligas ortodônticas. Dos pacientes afetados pela hipersensibilidade, 45 % apresentaram alterações extraorais e enquanto que as alterações intraorais ocorreram em 17%. Dos indivíduos que reportaram sinais e sintomas de alergia, 53% tiveram a terapêutica implementada inicialmente modificada ao longo do tratamento. Na maioria dos casos os acessórios foram substituídos por outros que não fossem tão danosos à saúde do paciente,

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico:
uma revisão de literatura

como os com materiais cerâmicos e com níquel reduzido. Em 33% dos casos, o tratamento ortodôntico continuou normalmente após um pequeno intervalo. Porém, em 14% dos casos, o tratamento teve de ser interrompido

Biologia da reação de hipersensibilidade ao níquel

De acordo com Van Loon *et al.*¹², há quatro diferentes tipos de alergia, porém apenas duas têm relevância para a Odontologia: a tipo I e a tipo IV. A do Tipo I, é uma alergia humoral, a qual é iniciada por uma imunoglobulina E (IgE) específica e alguns mediadores liberados principalmente pelos mastócitos. Febre, bronquite asmática e choque anafilático, são reações comuns a esse tipo de alergia. A hipersensibilidade Tipo I pode ser confirmada pela contagem do total de IgE. Os autores afirmaram que o níquel induz uma dermatite de contato que é definida por uma resposta imunológica Tipo IV. Esse processo, segundo o relato dos autores, se caracteriza por duas fases interrelacionadas: a fase de sensibilidade, quando o alérgeno é reconhecido, e provoca uma resposta, geralmente sem manifestação clínica. E a fase de reexposição, ou de reação propriamente dita, que acontece depois de uma nova exposição ao alérgeno, gerando uma manifestação clínica.

Na reação alérgica Tipo IV ou mediada por células, citocinas são liberadas por um tipo específico de linfócitos T já sensibilizado. Os macrófagos ativados e células mononucleares migram para a área onde o antígeno se encontra, causando uma reação inflamatória como uma irritação induzida por medicação, ou ainda a rejeição a um transplante. A alergia por contato derivada do níquel também faz parte desse tipo de reação¹².

Noble *et al.*², em 2008, reviram artigos sobre o tema e afirmaram que após a reexposição ao níquel, a reação alérgica ocorre em um período de dias, até raramente, três semanas.

Segundo Schriver *et al.*, citados por Menezes, Freitas e Gonçalves¹³ em 2009, a reação alérgica ao níquel é derivada do timo,

um órgão dependente de linfócitos. Ainda segundo os autores citados, a persistência deste tipo de reação está associada à memória do linfócito, que consegue reconhecer os antígenos a cada vez que eles entram em contato com o corpo¹³.

Liberação de níquel na cavidade bucal e seu acúmulo nos fluidos biológicos

A quantidade de níquel ingerido na dieta oscila entre 100 a 800 µg por dia podendo atingir 900 µg por dia na dieta dinamarquesa, de acordo com Nielsen e Flyvholm citados no *International Programme on Chemical Safety*¹⁴. Valores bem inferiores aos encontrados na dieta aparecem como resultados dos estudos que avaliam a liberação do níquel nos acessórios ortodônticos. Na investigação *in vitro* conduzida por Senkutvan *et al.*¹⁵, em 2014, avaliou a liberação em saliva artificial de íons de níquel de diferentes tipos de arcos ortodônticos. As análises foram realizadas em três tempos diferentes: após sete, catorze e vinte e um dias e encontrou valores máximos de liberação de níquel 0.93 µg por dia, para arcos de níquel-titânio (NiTi) e de 0.66 µg por dia, para arcos de aço inoxidável. A concentração de níquel alcançou o máximo em uma semana e depois a taxa de liberação diminuiu com o tempo. Entretanto, coube aos autores destacar que as quantidades do níquel ingerido na dieta e pelos acessórios ortodônticos não seriam diretamente comparáveis uma vez que a quantidade de níquel necessária para desencadear reações de contato por hipersensibilidade depende de variação individual.

O ambiente ácido da cavidade oral, a abrasão natural e a interação com diferentes substâncias, resultam na liberação de elementos dos acessórios ortodônticos, que interagem com o sistema imune do paciente¹⁶.

O ambiente quente e úmido da boca oferece um meio ideal para atividades eletrolíticas e eletroquímicas. Além dessa condição, os acessórios ortodônticos geram maior dificuldade de remoção do biofilme,

que fica acumulado nos componentes metálicos e nas superfícies dentárias adjacentes. Quanto mais antigo e mais espesso o biofilme, maior a condição anaeróbia. Esse ambiente facilita tanto a corrosão de outros metais, como da camada de níquel¹⁷.

Com o objetivo de avaliar a presença de níquel liberado pelos acessórios ortodônticos na placa bacteriana e na saliva, Fors e Persson⁷ realizaram em 2006 um estudo com 48 adolescentes (24 com aparelho fixo e 24 sem nenhum tipo de acessório ou restauração metálica na cavidade oral). Os pacientes com acessórios ortodônticos tiveram uma concentração de níquel maior na placa bacteriana se comparado ao grupo controle. Locais cobertos de metais tiveram uma concentração duas vezes maior do que áreas livres. Dessa maneira, segundo os autores, foi demonstrado que o níquel é mais liberado no meio acidogênico, ou seja, no baixo pH da placa bacteriana.

Menezes, Freitas e Gonçalves¹³ publicaram no ano de 2009 uma revisão de literatura sobre os conceitos de biocompatibilidade relacionados aos materiais empregados em Ortodontia. Foram descritos alguns fatores que interferem no processo corrosivo tais como: o método de fabricação, o tipo de liga e as características superficiais do acessório ortodôntico, assim como as características do meio em que a peça está inserida, como composição, temperatura, pH, microbiota bacteriana, atividade enzimática e presença de proteínas.

Em 2015, Nayak *et al.*¹⁸, avaliaram a concentração de níquel e cromo nas amostras de saliva de 30 pacientes que estavam em tratamento ortodôntico. A coleta de saliva ocorreu em 3 tempos distintos: previamente ao início do tratamento; após o alinhamento inicial; e após 10-12 meses do início do tratamento. As concentrações de níquel e cromo foram medidas em partes por bilhão (ppb) por meio de espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado. Os investigadores registraram, um aumento da concentração de íons na saliva, entre o período

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico:
uma revisão de literatura

pré-tratamento e o período após o alinhamento inicial tanto para o níquel. Entretanto, na comparação com os valores iniciais, os resultados obtidos no período de 10-12 meses apresentaram decréscimo líquido para o níquel (48.78 ppb *versus* 46.33 ppb) e aumento líquido para o cromo (69.74 ppb *versus* 87.07 ppb). Uma vez que o potencial alérgico e efeitos a nível molecular do níquel e do cromo ainda não são conhecidos em sua totalidade, os autores sugeriram vigilância diária na prática clínica, destacando a importância da obtenção do histórico de saúde do paciente a fim de investigar a exposição pregressa aos metais pesquisados.

A pesquisa científica de Ağaoğlu *et al.*¹⁹ avaliou as concentrações de níquel e cromo na saliva e no soro de pacientes que estavam em tratamento ortodôntico com aparatologia fixa. O estudo teve também como objetivo determinar as variações das concentrações dos referidos íons, ocorridas em diferentes períodos do tratamento. A casuística foi composta de 100 pacientes que foram alocados em 5 grupos diferentes, com 20 amostras cada que foram coletadas nos seguintes momentos: antes da instalação do aparelho fixo; uma semana após a instalação; um mês após a instalação; um ano após a instalação; e dois anos após a instalação. A análise das amostras foi conduzida por meio de espectrofotometria de absorção atômica com atomização eletrotérmica. Os resultados indicaram que nas amostras salivares de níquel e cromo alcançaram seus maiores níveis no grupo primeiro mês e decresceram aos seus níveis iniciais nos outros grupos. Houve aumento no grupo primeiro mês. No soro houve aumento estatisticamente significativo dos íons no grupo segundo ano.

Recentemente a análise do fluido crevicular gengival (FCG) tem atraído o interesse de muitos pesquisadores em Ortodontia. O FCG é um exsudato inflamatório, proveniente do tecido conectivo, que ao chegar ao sulco gengival, pode ser coletado de modo minimamente invasivo, expressando pelas alterações de seu volume e/ou composição a resposta

inflamatória do hospedeiro²⁰. O efeito do tratamento ortodôntico na concentração dos íons níquel e cromo do FCG foi avaliado por Amini *et al.*²⁰ em um grupo de 24 pacientes (12 homens e 12 mulheres) sob tratamento ortodôntico por meio de espectrofotometria de absorção atômica. As concentrações dos íons metálicos foram avaliadas antes da instalação do aparelho ortodôntico fixo, um mês após a instalação e 6 meses após o início do tratamento. O índice gengival de Løe também foi utilizado para a avaliação do *status* de saúde periodontal. Os resultados mostraram que o índice gengival piorou através do tempo decorrido. Comparadas aos parâmetros registrados antes do tratamento, as concentrações de níquel aumentaram no 1º e no 6º mês 150% e 510% respectivamente.

Manifestações clínicas e diagnóstico da hipersensibilidade ao níquel

Em 2003, Rahilly e Price⁶ afirmaram, baseados em sua revisão de literatura, que é de extrema importância realizar o correto diagnóstico da alergia ao níquel e, assim, conhecer os sintomas dentro e fora da cavidade oral. Segundo os autores, a história médica do paciente pode sugerir uma reação alérgica ao níquel como uma resposta alérgica passada após a utilização de brincos e relógios de metal, apresentação de sinais pouco tempo após a instalação do aparelho ortodôntico contendo níquel e a presença de lesões próximas das áreas de contato dos aparelhos extraorais. Os autores sugeriram, ainda, que diagnósticos diferenciais deveriam ser realizados com outras condições, como: candidíase, estomatite herpética, úlceras por irritação mecânica e alergias a outros materiais, como o acrílico. O estudo destacou que os sinais e sintomas mais comuns da alergia ao níquel são: leve estomatite até um eczema severo, pápulas periorais, perda de paladar ou paladar metálico, falta de sensibilidade, sensação de queimação, dor na lateral da língua, queilite angular e gengivite severa com a ausência de placa bacteriana. Em alguns casos também

puderam ser observadas manifestações extraorais como, urticária generalizada, eczema espalhado pelo corpo além de exacerbação de eczema pré-existente e sensação de queimação pela dermatite.

De acordo com Menezes, Freitas e Gonçalves¹³ o paciente que relata algum tipo de alergia, deve ser encaminhado para o alergista ou dermatologista para que seja submetido a uma avaliação mais criteriosa. O teste epicutâneo ou teste de contato pode ser solicitado pelo médico para investigar as respostas do tecido cutâneo a substâncias diferentes. No entanto, a possibilidade de apresentar resultados “falso positivos” e de sensibilizar os pacientes, torna a validade dos testes questionável¹³.

Em 2009, Pazzini *et al.*²¹, investigaram a prevalência de pacientes alérgicos ao níquel que estavam submetidos a tratamento ortodôntico, além de realizar uma comparação longitudinal da condição periodontal entre pacientes alérgicos e não alérgicos. Os investigadores selecionaram aleatoriamente do banco de dados de uma instituição de ensino, 96 indivíduos que procuraram tratamento ortodôntico. Após a seleção e o início do tratamento ortodôntico, o *status* periodontal foi avaliado por um período de 12 meses, a cada 3 meses (T¹, T², T³ e T⁴) por meio do índice de Løe, observando-se hiperplasia gengival, vermelhidão e sangramento. As avaliações foram seguidas de profilaxia e instrução de higiene oral. Após 9 meses do início do tratamento, os 96 pacientes foram testados com relação à sensibilidade ao níquel por meio de teste epicutâneo e o resultado foi positivo para 16 indivíduos (indicando uma prevalência de hipersensibilidade de 17,2% no grupo). A partir de então 2 grupos foram estabelecidos e pareados por idade: o grupo com alergia (n=16) e o grupo controle (n=16). Os resultados sugeriram que houve um efeito cumulativo do níquel presente na cavidade oral e esse efeito esteve relacionado com alterações no tecido periodontal. As alterações inflamatórias, manifestaram-se como os seguintes sintomas: sangramento

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico: uma revisão de literatura

gengival não espontâneo, hiperplasia gengival e mudanças na cor da mucosa gengival.

Proteção do paciente com alergia ao níquel: legislação referente ao assunto e materiais alternativos

O crescente conhecimento do risco em potencial que acometia os pacientes expostos a ligas contendo níquel em aparelhos ortodônticos, fez com que o Conselho de Materiais, Instrumentos e Equipamentos Dentários dos Estados Unidos, contraindicasse seu uso em pacientes sensíveis ao níquel em 1982⁶.

Na Alemanha, segundo o estudo Menezes, Freitas e Gonçalves¹³, o Departamento Federal de Saúde recomendou que não se utilizem acessórios contendo níquel na Ortodontia. Dessa maneira, iniciou-se a busca por novos materiais, entre eles o titânio, que, apesar de mais caro que o aço, apresenta maior tolerância tecidual, resistência e biocompatibilidade, quando comparado ao aço inoxidável. Os bráquetes classificados como *nickel free*, são geralmente compostos de cromo e cobalto e também podem servir de material alternativo para pacientes hipersensíveis ao níquel. Ainda de acordo com os autores, os bráquetes estéticos, sejam eles de cerâmica (Figura 1) ou policarbonato devem ser considerados como opções ao tratamento convencional, assim como os chamados alinhadores invisíveis¹³ (Figura 2 e Figura 3).

Alternativas aos fios ortodônticos convencionais de aço inoxidável e níquel-titânio têm despertado o interesse da comunidade científica. Os fios de



Figura 1 – Aparelho ortodôntico montado com bráquetes cerâmicos.



Figura 2 – Alinhador invisível do tipo Invisalign.



Figura 3 – Alinhador invisível do tipo Invisalign na cavidade oral.

nióbio-titânio-tântalo-zircônio (TiNTaZr), os chamados comercialmente de *Gunmetal wires* apresentam-se como opção aos arcos de níquel-titânio (NiTi) nas fases iniciais de alinhamento e nivelamento. O ensaio clínico conduzido por Nordstrom *et al.*²² teve como objetivo comparar a eficiência dos 2 materiais citados nas fases iniciais do tratamento ortodôntico. A casuística de 28 pacientes que estava em tratamento sem previsão de exodontias, foi alocada aleatoriamente em dois grupos para alinhamento inicial: grupo com arco de NiTi 0.016" (n=14); e grupo com arco de TiNTaZr 0.016" (n=14). Escaneamento digital intra oral foi realizado a fim de comparar a melhora do Índice de Irregularidade de Little e as alterações das distâncias intermolares e intercaninos. O uso do fio de TiNTaZr de 0.016" reduziu o apinhamento em 27% no primeiro mês e em 25% no segundo mês. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o desempenho dos arcos de TiNTaZr de 0.016" e de NiTi 0.016". Os autores recomendaram o uso de arcos de TiNTaZr, pois apresentaram melhor formabilidade na comparação com os arcos de NiTi convencionais além de poderem ser utilizados em pacientes alérgicos ao níquel.

Os relatos de reações de hipersensibilidade dos materiais indicados como alternativos para pacientes com alergia ao níquel ainda são escassos na literatura. Em 2017, Awosika *et al.*²³ relatou o caso de uma paciente de 23 anos com histórico pessoal de

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico: uma revisão de literatura

alergia à penicilina e amoxicilina e histórico familiar de asma que desenvolveu urticária nas extremidades e flancos 2 dias após a instalação do alinhador invisível, *Invisalign*. A evolução subsequente para um quadro de inchaço e vermelhidão facial e periorbital, com queimação/ardor dos lábios e mucosa bucal levaram a mesma a buscar atendimento médico de urgência. A paciente foi medicada com prednisona e orientada a remover os seus alinhadores, o que levou a resolução dos sintomas. Decorrido um mês após o episódio de hipersensibilidade, a paciente procurou o dermatologista para realização do teste de contato. Após 96 horas os resultados apontaram reatividade positiva forte para o *Invisalign* e reatividade positiva fraca para o formaldeído, cobalto, sulfato de cobre, diaminodifenilmetano e diisocianato de hexametileno. Os achados foram consistentes com a sensibilização por contato com o *Invisalign* e também relativos à sensibilidade aos isocianatos.

Outros aspectos relacionados a biocompatibilidade de materiais alternativos além do potencial de produzir reações de hipersensibilidade também devem ser levados em consideração quando o objetivo é oferecer ao paciente o tratamento mais seguro. A citotoxicidade ou avaliação da toxicidade por meio de cultura de células foi definida por Estrela citada na revisão de literatura de Menezes, Freitas e Gonçalves¹³ como o complexo fenômeno *in vivo*, com amplo espectro de efeitos, que pode incluir desde aberrações metabólicas, nas quais ocorrem apenas alterações funcionais, até a morte celular. A citotoxicidade de bráquetes constituídos de vários materiais, entre eles alguns indicados para pacientes alérgicos à níquel foi avaliada por Retamoso *et al.*²⁴. Os testes foram realizados por cultura de células (fibroblastos de rato) e os espécimens foram divididos em 11 grupos (n=8): grupo controle celular, representado pelo crescimento celular; grupo controle negativo (fio de aço inoxidável) cujo material não produz resposta citotóxica; grupo controle positivo (discos de amálgama) cujo material é altamente

citotóxico; grupo metálico; grupo policarbonato; 2 grupos de cerâmica monocristalina (*Radiance* e *Inspire Ice*); 3 grupos *nickel free* (*Equilibrium*, *Topic* e *Rematitan*); e um grupo de cerâmica policristalina com *slot* metálico (*Clarity*). Os resultados revelaram que os bráquetes de aço *nickel free* apresentam menor toxicidade, seguidos dos bráquetes de cerâmica monocristalina. Os bráquetes de policarbonato foram os que apresentaram o maior potencial de citotoxicidade com valores próximos aos do controle negativo.

DISCUSSÃO

O níquel é o metal que mais produz reações alérgicas em toda a Europa e Estados Unidos⁵ e é amplamente utilizado na prática clínica, como nos arcos de níquel-titânio e aço inoxidável, que apresentam em torno de 50% e 8% de níquel, respectivamente, em sua composição¹⁻⁴.

A resposta imunológica à exposição ao níquel é a resposta do tipo IV que envolve um processo caracterizado por duas fases distintas, porém relacionadas: a primeira delas é a fase de sensibilização, quando o alérgeno entra em contato com o corpo humano pela primeira vez enquanto que a segunda fase, chamada de fase de reação (ou ainda de fase de reexposição) é caracterizada por um reexposição ao níquel, provocando na maioria dos casos alterações clínicas visíveis^{2,12}. Segundo Schriver *et al.* citados em Menezes, Freitas e Gonçalves¹³, a persistência deste tipo de reação alérgica acontece devido a memória do linfócito que muitos anos após o primeiro contato, consegue reconhecer antígenos específicos. As manifestações clínicas podem durar de dias até, raramente, três semanas².

Schuster *et al.*¹¹ realizaram no ano de 2004 um estudo epidemiológico, utilizando questionários respondidos por ortodontistas, em 68 consultórios na Alemanha. A pesquisa alcançou um universo de 60.000 pacientes, dos quais 139 (0,23%) relataram episódios de alergia ao níquel.

No que diz respeito à prevalência,

quanto ao gênero, de acordo com a literatura científica revisada, a hipersensibilidade ao níquel acomete significativamente mais pessoas do sexo feminino quando comparados a indivíduos do sexo masculino. Esse fato deve-se ao contato prévio com o alérgeno, provavelmente presente na composição de brincos e *piercings*, que não somente são mais utilizados por mulheres, como o contato com o níquel por esse gênero acontece, na maioria das vezes, nos primeiros anos de vida^{3,7,8}. Ainda quanto à prevalência, a condição também acomete pessoas mais jovens, de até, aproximadamente, 40 anos de idade^{2,8,10}.

Sobre o uso de brincos e a possibilidade de tolerância à hipersensibilidade, emergem da literatura opiniões contraditórias. Todd e Burrows³ concluíram em 1989 que indivíduos que fazem uso de aparelho ortodôntico antes do contato com brincos, possivelmente desenvolvem uma tolerância à hipersensibilidade ao níquel, enquanto em 2008, Kolokitha, Kaklamanos e Papadopoulos⁹ não observaram em seu estudo uma relação entre o uso de brincos e a tolerância a hipersensibilidade ao níquel, na medida em que não pôde ser observada uma diferença significativa de pacientes acometidos por essa condição quando indivíduos com brincos foram retirados da casuística. Na verdade, o uso de brincos/*piercings* é um dos importantes fatores de confundimento nos estudos clínicos que tratam do uso de aparelho ortodôntico e sua relação com a hipersensibilidade ao níquel. A sensibilização prévia pelos adornos de uso comum dificulta o trabalho dos pesquisadores no momento de inferir o verdadeiro papel do tratamento ortodôntico na indução de hipersensibilidade e na epidemiologia da condição.

Sabe-se que a ingestão diária de níquel presente nos alimentos é de 100 a 800 µg podendo alcançar 900 µg de acordo com Nielsen e Flyvholm citados no *International Programme on Chemical Safety*¹⁴. O estudo *in vitro* realizado por Senkutvan *et al.*¹⁵ utilizando saliva artificial encontrou valores máximos de liberação de níquel 0,93 µg por dia, para arcos de níquel-titânio (NiTi) e de

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico:
uma revisão de literatura

0.66 µg por dia, para arcos de aço inoxidável. Apesar de ser uma quantidade significativamente menor que o níquel ingerido, os autores destacaram que esses valores não seriam diretamente comparáveis uma vez que a quantidade de níquel necessária para desencadear reações de contato por hipersensibilidade depende de variação individual. É conhecido que a liberação do níquel na saliva por parte dos acessórios ortodônticos acontece devido a corrosão do material, pois o ambiente oral, quente, úmido, rico em substância orgânicas, íons e não eletrólitos facilita esse fenômeno¹⁶⁻¹⁷. Além dessas características da cavidade oral, a placa bacteriana proveniente da maior dificuldade de higienização dentária decorrente do uso de aparelhos fixos, promove um ambiente anaeróbico ao redor dos acessórios o que facilita a corrosão e liberação de níquel¹⁷.

Quanto ao acúmulo de níquel na cavidade oral durante a progressão do tratamento ortodôntico, Senkutvan *et al.*¹⁵ utilizaram saliva artificial e avaliaram a liberação de níquel por arcos rotineiramente usados durante o tratamento ortodôntico em curto prazo (7, 14 e 21 dias). Os resultados demonstraram que a liberação de níquel alcança o máximo no prazo de uma semana, e, depois disso, a taxa de liberação diminui com o tempo, pois, segundo os autores, o níquel se dissolve na saliva. Esses resultados foram corroborados pelo estudo *in vivo* de Ağaoğlu *et al.*¹⁹ que registrou aumento da concentração do níquel na saliva no primeiro mês de tratamento ortodôntico e subsequente decréscimo, chegando aos níveis iniciais ao final de dois anos de terapia. A pesquisa clínica de Nayak *et al.*¹⁸ também indicou aumento nas taxas de concentração do níquel na fase de alinhamento e nivelamento e decréscimo, com valores próximos ao do período pré-tratamento de 10 a 12 meses após a montagem do aparelho.

A literatura científica também dispõe de estudos clínicos que avaliaram a concentração de níquel durante o tratamento ortodôntico em outros fluidos biológicos.

Amostras de soro também foram avaliadas no estudo de Ağaoğlu *et al.*¹⁹ em diferentes fases da terapia ortodôntica. De forma distinta do que ocorreu na saliva, o acréscimo na concentração de níquel aconteceu no início do tratamento e foi mantido até o segundo ano. A análise da concentração de níquel no Fluido Crevicular Gingival (FCG) foi o objeto da pesquisa de Amini *et al.*²⁰ na qual os autores se propuseram a examinar as possíveis variações ocorridas durante o tratamento, num intervalo de 6 meses. Comparadas às concentrações de níquel no início, foi registrado aumento progressivo no primeiro e no sexto mês de tratamento.

Os estudos clínicos ou epidemiológicos citados nessa revisão utilizaram diferentes métodos de diagnóstico para o levantamento de dados e a avaliação dos efeitos da liberação do níquel dos acessórios durante o tratamento ortodôntico. Schuster *et al.*¹¹ utilizaram questionários para este fim. Todd e Burrows³ e Kalimo, Mattila e Kautiainens⁷ associaram aos questionários, o teste epicutâneo para diagnosticar a hipersensibilidade. Menezes *et al.*⁶ utilizaram exclusivamente o teste de contato na sua investigação. Esses estudos^{3,6,9} não investigaram as manifestações bucais da hipersensibilidade. Genulhu *et al.*⁸ em sua publicação avaliaram as manifestações orais da hipersensibilidade por meio de exame clínico. O exame, porém, não contemplou a avaliação do *status* periodontal da casuística, assim como não descreveu o método utilizado para calibrar os pacientes avaliados no que diz respeito ao controle da placa bacteriana. Uma vez que algumas das manifestações orais da hipersensibilidade ao níquel envolvem hiperplasia gengival e sangramento, sintomas comuns aos pacientes em tratamento ortodôntico que demonstram ineficiência no controle de placa e não são necessariamente hipersensíveis ao níquel. Dessa forma, o controle do status periodontal se faz importante para o desenho metodológico de estudos que se propõem a avaliar os efeitos da

hipersensibilidade ao níquel na cavidade oral.

Pazzini *et al.*²¹ na sua publicação de 2009 e também em 2012¹⁰ diagnosticaram pacientes alérgicos ao níquel por meio de teste de contato e complementaram a investigação avaliando os pacientes durante 1 ano, usando como parâmetro o índice gengival de Löe. O intervalo entre as avaliações foi de 3 meses nos dois estudos, e, a cada avaliação realizada cegamente pelo mesmo operador calibrado, os pacientes receberam profilaxia e instrução de higiene oral.

A literatura científica destaca que os sinais e sintomas clínicos mais comumente encontrados em pacientes hipersensíveis ao níquel são: estomatite de leve a severa, pápulas periorais, perda de paladar ou paladar metálico, falta de sensibilidade, dor na lateral da língua, gengivite severa com ausência de placa bacteriana, sensação de queimação, queilite angular, hiperplasia gengival, eritemas, vesículas que logo se rompem formando áreas erosivas e descamação labial^{4,8,13}. São também descritas algumas manifestações extraorais, tais como: fissuras e inflamações periorais, eczemas na face, braço e sola dos pés^{4,11}.

No presente momento, não há no Brasil qualquer normatização que regulamente o uso do níquel, nem tampouco uma legislação que objetive informar o público em geral e alertar pacientes hipersensíveis quanto a sua liberação pelos objetos de uso comum, alimentos ou materiais odontológicos que o contenham.

Após o correto diagnóstico da hipersensibilidade, materiais alternativos podem tornar o tratamento ortodôntico possível. A literatura científica revisada sugere o seguinte: arcos de níbio-titânio-tântalo-zircônio (TiNTaZr); arcos e bráquetes de aço inoxidável *nickel free* ou com baixa concentração de níquel; e bráquetes cerâmicos, de polímeros plásticos, safira, ouro, zircônia e titânio são potencialmente seguros para o uso em pacientes hipersensíveis ao níquel^{4,11,13,22}. Porém, cabe ressaltar que, no que se refere à biocompatibilidade, acessórios indicados para pacientes hipersensíveis, não

Hipersensibilidade ao níquel e suas implicações no tratamento ortodôntico: uma revisão de literatura

geram resposta imune ao níquel, mas podem ser potencialmente citotóxicos. Com o objetivo de investigar a citotoxicidade de bráquetes constituídos de vários materiais, Retamoso *et al.*²⁴ concluíram que bráquetes de aço *nickel free* apresentam o menor potencial de citotoxicidade dentre os avaliados, enquanto que os bráquetes de policarbonato se mostraram como altamente citotóxicos. A metodologia do estudo não permite que os resultados sejam extrapolados para seres humanos, porém, os achados podem ajudar a direcionar os ortodontistas na escolha dos materiais alternativos com o menor potencial de citotoxicidade possível e conseqüente maior biocompatibilidade como um todo,

A crescente popularidade dos alinhadores invisíveis, principalmente entre pacientes adultos, vem atraindo significativo investimento da indústria e bastante interesse da comunidade científica a respeito do tema. Esses dispositivos são uma interessante alternativa para pacientes hipersensíveis ao níquel. As moldeiras transparentes são constituídas de poliuretano a partir de precursores do hexanediol e do diisocianato, esse último elemento altamente reativo²³. As referências que abordam hipersensibilidade aos materiais constituintes dos alinhadores ainda são escassas e um caso de alergia ao alinhador invisível foi relatado por Awosika *et al.*²³ com manifestações clínicas de urticária, angioedema e estomatite decorrentes de alergia contato.

Recomenda-se que estudos clínicos posteriores sejam realizados com o propósito de elucidar alguns aspectos ainda obscuros dessa condição, como, por exemplo, se o acúmulo de níquel no FCG também se mostra tempo-dependente quando avaliado em intervalos de tempo maiores. Esforços na tentativa de controlar alguns fatores de confundimento como o gênero, o uso de brincos/*piercings* e o controle do *status* periodontal devem ser empreendidos com o intuito de se revelar o risco real do tratamento ortodôntico induzir a sensibilização dos pacientes e, dessa maneira, estar relacionado

ao aumento da prevalência da hipersensibilidade ao níquel na população em geral. Pesquisas clínicas e laboratoriais também devem ser incentivadas no sentido de buscar o desenvolvimento de materiais alternativos biocompatíveis e de baixo custo que tornem possível o tratamento seguro de pacientes portadores de hipersensibilidade ao níquel

CONCLUSÃO

É de grande valia para o ortodontista conhecer os aspectos importantes relacionados à hipersensibilidade ao níquel e ao histórico da exposição do paciente ao metal. Além disso, diante da ocorrência de um episódio de reação alérgica, o pronto reconhecimento das manifestações clínicas envolvidas permite ao profissional prover adequada assistência e encaminhamento para o alergista/dermatologista

Arcos de nióbio-titânio-tântalo-zircônio (TiNTaZr), arcos e bráquetes *nickel free* ou com baixa concentração de níquel, bráquetes cerâmicos, e os chamados alinhadores invisíveis, quando corretamente indicados, são algumas opções para que o tratamento ortodôntico se faça possível de maneira segura e igualmente eficaz.

ABSTRACT

The aim of this study was to review the available scientific literature of some important aspects related to nickel hypersensitivity, its consequences in Orthodontics and clinical procedures that provide hypersensitive patient protection. Allergic reaction to nickel occurs in two different phases: the sensitization phase and the reaction or reexposure phase, when there are peculiar signs and symptoms. Nickel's release in the oral cavity occurs through the corrosion of orthodontic accessories, and it depends on oral cavity conditions and accessories composition features. Among the clinical evidences, the most common ones are: gingival hyperplasia, angular cheilitis, burning sensation, redness and rashes. It can be verified that the knowledge of nickel

allergy related issues is crucial for the hypersensitive patient safe orthodontic treatment. Nickel free alternative materials, when correctly indicated, can be used safely and effectively. Keywords: Orthodontics. Hypersensitivity. Nickel.

REFERÊNCIAS

1. Kusy R. Orthodontic biomaterials: from the past to the present. *Angle Orthod.* 2002 Dec; 72(6): 501-12.
2. Noble J, Ahing SI, Karaiskos NE, Wiltshire WA. Nickel allergy and orthodontics, a review and report of two cases. *Br Dent J.* 2008 Mar 22;204(6):297-300.
3. Todd DJ, Burrows D. Nickel allergy in relationship to previous oral and cutaneous nickel contact. *Ulster Med J.* 1989 Oct;58(2):168-71.
4. Rahilly G, Price N. Nickel allergy and orthodontics. *J Orthod.* 2003 Jun;30(2):171-4.
5. Fors R, Persson M. Nickel in dental plaque and saliva in patients with and without orthodontic appliances. *Eur J Orthod.* 2006 Jun;28(3):292-7.
6. Menezes LM, Campos LC, Quintão CC, Bolognese AM. Hypersensitivity to metals in orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;126(1):58-63.
7. Kalimo K, Mattila L, Kautiainen H. Nickel allergy and orthodontic treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Sep;18(5):543-5.
8. Genelhu, MC, Marigo M, Alves-Oliveira LF, Malaquias LC, Gomez RS. Characterization of nickel-induced allergic contact stomatitis associated with fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005 SEP;128(3):378-81.
9. Kolokitha O, Kaklamanos EG, Papadopoulos MA. Prevalence of nickel hypersensitivity in orthodontic patients: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008 Dec;134(6): 722.e1-722.e12; discussion 722-3.
10. Pazzini CA, Marques LS, Ramos-Jorge ML, Júnior GO, Pereira LJ, Paiva SM. Longitudinal assessment of periodontal status in patients with nickel allergy treated with conventional and nickel-free braces. *Angle Orthod.* 2012 Jul. 82(4):653-7.

11. Schuster G, Reichle R, Bauer RR, Shopf PM. Allergies induced by orthodontic alloys: incidence and impact on treatment. Results of a survey in private orthodontic offices in the Federal State of Hess, Germany. *Journal of Orofacial Orthopedics*. 2004 Jan;65(1):48-59.

12. Van Loon LA, van Elsas PW, Bos JD, ten Harkel-Hagenaar HC, Krieg SR, Davidson CL. T-lymphocyte and Langerhans cell distribution in normal and allergically-induced oral mucosa in contact with nickel-containing dental alloys. *J Oral Pathol*. 1988 Mar;17(3):129-37.

13. Menezes LM, Freitas MPM, Gonçalves TS. Biocompatibility of orthodontic materials: myth or reality? *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial*. 2009 Apr;14(2):144-7

14. International Programme on Chemical Safety [Internet]. Environmental Health criteria 108. 1991 [acesso em: 26 mar 2018]. Disponível em: www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc108.htm

15. Senkutvan RS, Jacob S, Charles A, Vadgaonkar V, Jakol-Tekade S, Gangurde P. Evaluation of nickel release from various

orthodontic arch wires: an *in vitro* study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014 Jan;4(1):12-6.

16. Richter G, Geier J. Dental materials – a problem in allergologic diagnosis? *Hautarzt*. 1996 Nov;47(11):844-9.

17. Eliades T, Trapalis C, Eliades G, Katsavrias E. Salivary metal levels of patients: a novel methodological and analytical approach. *Eur J Orthod*. 2003 Feb;25(1):103-6.

18. Nayak RS, Khanna B, Pasha A, Vinay K, Narayan A, Chaitra K. Evaluation of nickel and chromium release during fixed orthodontic treatment using inductively coupled plasma-mass spectrometer: an *in vivo* study. *J Int Oral Health*. 2015 Aug;7(8):14-20.

19. Ağaoğlu G, Arun T, İzgü B, Yarat A. Nickel and chromium levels in the saliva and serum of patients with fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod*. 2001 Oct;71(5):375-9.

20. Amini F, Shariati M, Sobouti F, Rakhshan, V. Effects of fixed orthodontic treatment on nickel and chromium levels in gingival crevicular fluid as a novel systemic biomarker of trace elements: a longitudinal study. *Am J*

Orthod Dentofacial Orthop. 2016 May;149(5):666-72.

21. Pazzini CA, Júnior GO, Marques LS, Pereira CV, Pereira LJ. Prevalence of nickel allergy and longitudinal evaluation of periodontal abnormalities in orthodontic allergic patients. *Angle Orthod*. 2009 Sep;79(5):922-7.

22. Nordstrom B, Shoji T, Anderson WC, Fields Jr HW, Beck FM, Kim DG, et al. Comparison of changes in irregularity and transverse width with nickel-titanium and niobium-titanium-tantalum-zirconium archwires during initial orthodontic alignment in adolescents: A double-blind randomized clinical trial. *Angle Orthod*. 2018 May;88(3):348-354.

23. Awosika O, Kao S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Angioedema, stomatitis, and urticaria caused by contact allergy to invisalign. *Dermatitis*. 2017 Sep/Oct;28(5):323-4.

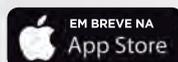
24. Retamoso LB, Luz TB, Marinowic DR, Machado DC, De Menezes LM, Freitas MP, et al. Cytotoxicity of esthetic, metallic, and nickel-free orthodontic brackets: cellular behavior and viability. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012 Jul;142(1):70-4.

Agendou sua consulta,
mas surgiu um imprevisto?

Desmarque
pelo site ou aplicativo.

Com apenas poucos cliques, você ajuda outro paciente a ocupar sua vaga. Além disso, evita o risco de ficar impossibilitado de marcar novas consultas. Tudo isso de um jeito muito rápido e prático.

Acesse www.saudenaival.mar.mil.br ou baixe o aplicativo.



Saúde Naval

