

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA –
MATERIAIS DENTÁRIOS

MARLA CUPPINI

**UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS EM UM NOVO
MATERIAL REPARADOR PARA FINS ENDODÔNTICOS: COMPORTAMENTO
*IN VITRO E IN VIVO***

PORTO ALEGRE
2021

MARLA CUPPINI

**UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS EM UM NOVO
MATERIAL REPARADOR PARA FINS ENDODÔNTICOS: COMPORTAMENTO
*IN VITRO E IN VIVO***

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Odontologia na área de Concentração Clínica Odontológica – Materiais Dentários.

Linha de Pesquisa: Biomateriais e Técnicas Terapêuticas em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Mezzomo Collares

PORTO ALEGRE
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Cuppini, Marla

Utilização de sistemas carreadores de fármacos em um novo material reparador para fins endodônticos: comportamento in vitro e in vivo / Marla Cuppini. -- 2021.

68 f.

Orientador: Fabrício Mezzomo Collares.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Endodontia Regenerativa. 2. Sistemas de Liberação de Medicamentos. I. Mezzomo Collares, Fabrício, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARLA CUPPINI

UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS EM UM NOVO
MATERIAL REPARADOR PARA FINS ENDODÔNTICOS: COMPORTAMENTO
IN VITRO E IN VIVO

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Odontologia na área de Concentração Clínica Odontológica – Materiais Dentários.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Mezzomo Collares

Aprovado em: _____, Porto Alegre 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Fabrício Mezzomo Collares
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Vicente Castelo Branco Leitune
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Daiana Elisabeth Böttcher
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Bruna Genari Degrazia
Universidade do Distrito Federal

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Marlene** e **Nei** por me darem todo suporte necessário para que eu pudesse estar aqui hoje. Vocês dois são o meu maior exemplo de superação. Obrigada por tudo, obrigada por tanto, obrigada e obrigada!

Ao meu namorado **Thiago Tatsch**, por me acompanhar nessa jornada com muito carinho e compreensão. Por estar sempre disposto a ouvir sobre as dificuldades do caminho e por tentar sempre me ajudar – até mesmo quando nem sabia como, pelos conselhos e cuidado toda vez que fraquejei e por tornar minha vida muito mais leve e feliz! Obrigada por ser meu maior apoiador e por fazer eu acreditar na minha própria força para finalizar essa etapa.

À minha irmã **Nádia** e meu cunhado **Emanuele**, por estarem presente mesmo quando estávamos em continentes diferentes, pelo carinho e acolhimento de toda vez que fui visitá-los. Agradeço ainda por todo apoio que estão dando para que a minha transição Brasil-Itália seja o mais tranquila possível. Sou feliz demais por estarmos pertos agora! Obrigada pelo apoio e incentivo de sempre!

Ao meu irmão **Nédio**, cunhada **Fernanda** e sobrinho **Theo**, obrigada por fazerem todos os momentos que passamos juntos únicos e especiais.

Agradeço também ao **Bruce** e a **Margot**, meus fiéis amigos de quatro patas. Por alegrarem meus dias com o máximo de carinho que um ser humano possa receber! É a troca de amor mais pura que existe!

À toda minha família **Crestani** e **Cuppini**: minhas avós, tios, tias, primos e primas. Obrigada por fazerem todos os encontros em família tão especial!

Aos meus amigos **Juliana Silveira e Dennis Baroni Cruz**, obrigada por sempre me acolherem com tanto amor e carinho e pelo apoio incondicional! Eu amo vocês como parte da minha família! Obrigada por serem o ombro amigo que sei que posso contar sempre!

Às minhas grandes amigas **Andréa Matte, Bárbara Thier, Eduarda Berger, Marcela Gruending, Paula Kothe e Vanessa Rosa** obrigada de coração por sempre estarem me apoiando e pela amizade incrível que temos. Por entenderem a minha ausência, por me apoiarem na conclusão deste doutorado e pelo simples fato de eu saber que vocês estarão presentes quando eu precisar. Amo vocês como irmãs!

Aos meus grandes amigos que conquisei em Porto Alegre: **Alexander Jardine, Marcelo Biondo, Débora Grandó, Lucas Pena, Patrícia Franken, Betina Crescente, Andreza Dal Lago, Marina Aspesi e Fabio Bohns** agradeço por todos momentos juntos, vocês fizeram esquecer qualquer dificuldade em POA, pelo tanto que me divirto na companhia de vocês, obrigada por fazerem essa trajetória muito mais feliz!

Aos meus colegas de trabalho das clínicas Odontológicas **SorriFácil**, poder dividir a vivência clínica com vocês é um prazer, sinto orgulho da nossa equipe! Obrigada pelo aprendizado e apoio nessa fase. Um agradecimento especial para as colegas e amigas **Paula Fernandes, Roberta Biehl, Maytê RácZ e Isadora Basso**. E também para os meus chefes **Eduardo Verdu e Everson Martins**, que sempre me incentivaram a buscar a melhor versão de mim.

Ao **Laboratório de Materiais Dentários (LAMAD)** da Faculdade de Odontologia da UFRGS, por permitir a realização deste trabalho, sendo o alicerce para a minha formação e para o meu desenvolvimento pessoal dos últimos 5 anos.

Ao meu orientador, professor **Fabício Mezzomo Collares**, pela orientação neste trabalho, por inúmeras vezes fazer eu ir além do que eu achava que conseguiria. Sem dúvidas a tua orientação serviu tanto para meu amadurecimento profissional como pessoal. Meu mais sincero: muito obrigada!

Aos professores **Vicente Castelo Branco Leitune, Susana Maria Werner Samuel e Carmen Beatriz Borges Fortes**, pelo exemplo de dedicação, pelos ensinamentos ao longo desse período e por sempre estarem dispostos a fazerem o melhor para os seus alunos.

À professora **Fabiana Soares Grecca** e à professora **Daiana Elisabeth Böttcher** por dividirem o mundo da endodontia comigo e pelo grande aprendizado durante toda pesquisa, sempre com muito carinho. Obrigada pela colaboração em todas as etapas do presente trabalho. Agradeço também à **Dr. Leticia Mestieri** pela parceria durante toda metodologia com os ratos, deixando os dias de biotério mais alegres! Vocês três fizeram a diferença na minha trajetória acadêmica!

Ao **Núcleo de Pesquisa Básica em Odontologia (NPBO)** e a prof. **Fernanda Visioli**, pela parceria e possibilidade de realização dos testes citológicos deste trabalho.

Ao **Laboratório de Patologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul** e aos prof. **Fábio Maito** e prof. **Ana Luísa Carvalho** e à técnica

Jana, pela parceria e possibilidade de realização das lâminas histológicas deste trabalho, fica aqui meu enorme agradecimento.

Ao **Laboratório de Cosmetologia** da Faculdade de Farmácia da UFRGS e a profa. **Silvia Guterres**, pela parceria e possibilidade de realização da síntese das partículas abordadas nesse trabalho. À Dra. **Kelly Zatta** pela grande ajuda na compreensão de fármacos aliados à nanotecnologia. Obrigada por tudo!

As minhas amigas de coração que a UFRGS me presenteou, **Isadora Martini Garcia e Gabriela Balbinot**, obrigada pela amizade incrível que cultivamos ao longo da nossa trajetória. Tenho certeza que nossa amizade é para a vida e quero agradecer mais uma vez, de coração, por toda ajuda e por terem me acolhido tão bem no LAMAD.

Aos **colegas do LAMAD**, tanto os que já passaram como os que ainda estão presentes na rotina do lab, pela amizade e companheirismo e por dividirem seus conhecimentos e experiências comigo. Aos demais professores e alunos do Programa de Pós Graduação em Odontologia e alunos de graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, obrigado por fazerem parte da minha formação acadêmica. Sem a colaboração de vocês, não seria possível chegar até aqui.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, à **Faculdade de Odontologia** e ao **Programa de Pós Graduação** pela oportunidade ímpar de ensino e concluir o doutorado em um lugar de grande prestígio.

Enfim, à **vida** e pelas maravilhosas oportunidades que eu tenho tido a chance de abraçar.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar as propriedades biológicas de um novo material reparador para uso endodôntico com sistemas carreadores de fármacos, composto por α -fosfato tricálcico, tungstato de cálcio e microesferas de amoxicilina no pó e nanocápsulas de indometacina no líquido. O material foi avaliado *in vitro* em células pré-osteoblásticas utilizando a linhagem celular MC3T3-E1 e *in vivo* em ratos Wistar. Os grupos avaliados foram: pasta experimental carreadora de fármacos (EX), pasta à base de hidróxido de cálcio (UL) e uma pasta à base de iodofórmio (GP). Para avaliar a citotoxicidade foram utilizados os ensaios de MTT e SRB, a capacidade de mineralização foi avaliada através dos ensaios de fosfatase alcalina (ALP) e vermelho de Alizarina e, para o teste de migração celular foi utilizado o ensaio de *scratch*. Na etapa *in vivo*, os materiais foram inseridos no tecido subcutâneo de ratos para avaliação da reação inflamatória e em modelo de calvária para avaliar a regeneração óssea. Para a análise da reação inflamatória, lâminas histológicas coradas com hematoxilina e eosina foram analisadas através de escores pré-estabelecidos. Para quantificação da regeneração óssea lâminas histológicas coradas com hematoxilina e eosina foram analisadas por Image J. O teste de MTT demonstrou melhor citocompatibilidade para EX ($p < 0,05$), no SRB, os grupos EX e UL não obtiveram diferença, ambos com melhores resultados quando comparados à GP. Para o teste da atividade da enzima ALP, os grupos mantiveram a função da enzima estável em ambos períodos. Para o teste da formação de nódulos

mineralizados, os grupos EX e UL aumentaram deposição de nódulos mineralizados em função do tempo, consolidando os resultados de regeneração óssea em calvária de ratos para esses dois grupos. EX foi capaz de acelerar o processo de fechamento da ferida ($p < 0,05$) quando comparado à GP e ao grupo controle, corroborando com a reação inflamatória que foi melhor contida para esse grupo. Concluindo, o novo material demonstrou propriedades biológicas confiáveis, podendo ser um material promissor para o reparo região periapical e adjacente.

Palavras-chave: Microesferas. Amoxicilina. Nanocápsulas. Indometacina. Sistemas de Liberação de Medicamentos. Bioatividade. Biocompatibilidade. Endodontia Regenerativa.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the biological properties of a newly synthesized material for regenerative endodontic treatments associated to drug delivery systems. The powder contains tricalcium α -phosphate, calcium tungstate, and amoxicillin microspheres and the liquid contains indomethacin nanocapsules. The material was evaluated *in vitro* in pre-osteoblastic cells and *in vivo* in Wistar rats. The evaluated groups were: experimental paste (EX), calcium hydroxide based paste (UL) and an iodoform based paste (GP). The cell line MC3T3-E1 was used to evaluate cytotoxicity through MTT and SRB assays, the mineralization capacity was evaluated through alkaline phosphatase (ALP) and Alizarin Red S assays, and to assess the cell migration it was performed a scratch test. For *in vivo* tests, the materials were inserted in polyethylene tubes and placed in rats subcutaneous tissue to assess the inflammatory reaction, for bone regeneration it was utilized a calvarial model. For the analysis of the inflammatory reaction, histological slides stained with hematoxylin and eosin were analyzed using pre-established scores. To quantify bone regeneration, histological slides were analyzed by Image J. The MTT test demonstrated better cytocompatibility for EX ($p < 0.05$), at the SRB assay, the EX and UL groups showed no difference, both groups with better results when compared to GP. For bioactivity tests, the ALP enzyme was stable in both periods for all groups and the mineralized nodule formation was enhanced as a function of time for EX and UL, justifying the best results for these groups in the bone regeneration analysis. EX was able to

accelerate the wound closure process ($p < 0.05$) when compared to GP and control group in the scratch assay, corroborating the inflammatory reaction that was best contained for this group. In conclusion, the new material has demonstrated reliable biological properties and can be a promising material for the periapical and surrounding tissue repair.

Keywords: Microspheres. Amoxicillin. Nanocapsules. Indomethacin. Drug Delivery Systems. Bioactivity. Biocompatibility. Regenerative Endodontics.

SUMÁRIO

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA.....	14
2. OBJETIVO	23
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	24
3.1 Manuscript.....	25
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS	30
ANEXO A.....	69

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

A Endodontia evoluiu exponencialmente nos últimos anos devido ao desenvolvimento tecnológico, garantindo maior precisão técnica, agilidade e conforto ao paciente e operador. Contudo, nesse mesmo período, os estudos envolvendo a análise de índices de sucesso e insucesso de tratamentos e retratamentos endodônticos ao longo do tempo pouco variaram em seus resultados (GORNI; GAGLIANI, 2004; TOUBOUL et al., 2014). Tal fato pode ser explicado pela alta complexidade anatômica do sistema de canais radiculares, o que contribui para a permanência de microrganismos viáveis em seu interior, mesmo após o preparo químico-mecânico ser cuidadosamente executado, podendo ocorrer casos de insucesso mesmo após a conclusão do tratamento (SIQUEIRA-JÚNIOR et al., 2000; NAIR, 2004; ZANCAN et al., 2019).

Nesse sentido, um dos grandes desafios da Endodontia segue sendo a utilização de protocolos eficazes para a descontaminação e posterior reparo dos tecidos apicais, principalmente devido a sobrevivência de bactérias nos túbulos dentinários, canais acessórios e istmos, onde ocorre a formação do biofilme, e, nestas localizações, as bactérias podem estar protegidas das substâncias desinfetantes e do efeito antibacteriano direto de materiais endodônticos aplicados no canal radicular (NAIR, 2004; WANG et al., 2012).

Sabendo das dificuldades para eliminar a contaminação microbiana durante o tratamento endodôntico de dentes que apresentam ápice completo, o desafio se torna ainda maior nos casos de dentes portadores de necrose pulpar e rizogênese incompleta (KAHLER et al., 2014). Esses casos representam um

grande desafio para os profissionais, pois os dentes imaturos apresentam as paredes radiculares finas e frágeis e não há um limite de trabalho definido, dificultando assim a desinfecção por meios mecânicos. Dessa forma, grande parte da desinfecção depende exclusivamente de irrigantes e das medicações intracanaís (LOVELACE et al., 2011). Em paralelo, o tratamento endodôntico de dentes decíduos também é desafiador devido às características anatômicas relacionadas ao limite apical de preparo e processo de rizólise (CARROTTE, 2005).

Diferentes materiais são utilizados na terapia endodôntica de dentes permanentes e decíduos como medicação intracanal para o reparo das estruturas danificadas (CARROTTE, 2005; SIQUEIRA-JÚNIOR et al., 2000; ZANCAN et al., 2019). Idealmente eles devem apresentar ação bactericida (ou bacteriostática) e anti-inflamatória, mantendo as propriedades de biocompatibilidade (MORTAZAVI e MESBAHI, 2014) e contemplando assim os principais objetivos do tratamento endodôntico: eliminação dos microorganismos presentes nos sistemas de canais radiculares, tratamento da lesão periapical crônica e alívio da sintomatologia dolorosa (EHRMANN; MESSER; ADAMS, 2003; TRAIRATVORAKUL e DETSOMBOONRA, 2013; CARROTTE, 2015).

A dor pós-operatória endodôntica é descrita como qualquer intensidade de dor que inicie após a sessão de tratamento (WALTON; FOUAD, 1992). A sintomatologia dolorosa pode estar relacionada com fatores como: idade, sexo, condição pulpar, origem da patologia periapical, tamanho da radiolucidez periapical, número de sessões, medicação intracanal ineficaz, inadequada

instrumentação, extrusão de medicação intracanal, presença de debris e solução irrigadora (HARRISON; BAUMGARTNER; ZIELKE, 1981; SIQUEIRA-JÚNIOR, 2002; YOLDAS et al., 2004; GOTLER; BAR-GIL; ASHKENAZI, 2012; GOMES et al., 2017; ERDEM-HEPSENOGLU; EYUBOGLU; OZCAN, 2018). Um estudo clássico de Torabinejad e colaboradores (1988), avaliou 2 mil tratamentos endodônticos de dentes com diagnóstico de necrose pulpar e foi relatada a ocorrência de desconforto entre as sessões em 50% dos casos, os autores discutiram a baixa eficácia do curativo de demora à base de hidróxido de cálcio no controle da dor. Desta forma, o manejo da dor via sistêmica torna-se imprescindível na terapia endodôntica (VERA et al., 2018).

A administração de drogas anti-inflamatórias via sistêmica, não esteroidais ou esteroidais pode ser realizada para reverter o processo inflamatório e controlar a dor na endodontia. A medicação de escolha para o controle da inflamação de origem odontológica são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (VERA et al., 2018), cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese de prostaglandinas por bloqueio reversível da ação das cicloxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2) (SUMM e EVERS, 2013, LUCAS, 2016). Apesar da sua importância terapêutica, o uso sistêmico de AINEs é cauteloso, por possuírem ação não-seletiva das enzimas COX-1 e COX-2, o que pode causar efeitos adversos, como desordens respiratórias, renais, hepáticas e mais comumente intolerância gastrointestinal (ETIENNEY; BEAUGERIE; VIBOUD, 2003; CHEN; DRAGOO, 2013;).

Com objetivo de evitar tais efeitos, a utilização de medicação intracanal deve ser aplicada para que se obtenha ação direta no local de origem da dor

(EHRMANN; MESSER; ADAMS, 2003). Os materiais utilizados como curativos ou reparadores no combate de processos inflamatórios e infecciosos de origem endodôntica são pastas como a pasta Guedes-Pinto, composta por iodofórmio, paramonoclorofenol canforado (PMCC) e Rifocort®, com possível ação anti-inflamatória e antimicrobiana com uso específico para dentes decíduos (GUEDES-PINTO et al., 1981) e o hidróxido de cálcio como medicação intracanal para dentes permanentes (ESTRELA et al., 1999; KIM; KIM, 2014). As pastas iodoformadas são facilmente reabsorvidas e não causam prejuízo ao germe do dente permanente, contudo, apresentam algumas limitações como a baixa radiopacidade, desencadeamento de reação inflamatória, toxicidade do composto PMCC e restrita bioatividade (MAGALHÃES; JAEGER, 1991; CUPPINI et al., 2019), que conseqüentemente levou a uma redução considerável no seu uso em odontopediatria.

Outra alternativa é a pasta a base de hidróxido de cálcio, considerada como medicação intracanal de primeira escolha para dentes permanentes (KIM; KIM, 2014). É uma pasta facilmente reabsorvida e não causa reação de corpo estranho, porém, possui limitado efeito antimicrobiano contra o *Enterococcus faecalis* (KIM; KIM, 2014; REZENDE, et al., 2015; ZANCAN et al., 2019), microrganismo presente em 38% do sistema de canais radiculares de dentes que necessitavam retratamento endodôntico devido a não regressão da lesão, segundo um estudo realizado por Wang e colaboradores (2012). Ademais, autores descrevem a pasta de hidróxido de cálcio com pouco efeito anti-inflamatório (MANI et al., 2000; SRINIVASAN et al., 2006) sendo ineficiente na redução da dor pós-operatória

(ANJANEYULU; NIVEDHITHA, 2014), e sua utilização esta associada à fratura de dentes permanentes, pois a menor resistência à fratura dentinária é relatada seja a curto e/ou longo prazo para este material (ANDREASEN et al., 2002).

Com o objetivo de melhorar as propriedades dos materiais reparadores para uso endodôntico disponíveis no mercado e contornar suas limitações, novos materiais têm sido propostos, como exemplo a pasta endodôntica com sistema carreadores de fármacos desenvolvida por este grupo de pesquisa (CUPPINI et al., 2019). A apresentação da pasta endodôntica experimental é em forma de pó e líquido, em que no pó encontram-se α -fosfato tricálcico (α -TCP), tungstato de cálcio e microesferas de amoxicilina, já no líquido estão contidas nanocápsulas de indometacina. Levando em consideração os resultados e as limitações do estudo publicado sobre a síntese e caracterização desta pasta (CUPPINI et al., 2019), é possível afirmar que o material desenvolvido apresenta resultados promissores às suas propriedades físico-químicas e biológicas, podendo ser uma nova alternativa para o reparo dos tecidos comprometidos tanto de dentes permanentes como de dentes decíduos.

Os componentes presentes na pasta endodôntica desenvolvida contém agentes ativos baseado em sua resposta biológica e efeito local desejado com os tecidos adjacentes. O uso de sistema carreadores de fármacos presentes na pasta experimental proporcionam vantagens, como melhorar a estabilidade do agente ativo (OURIQUE et al., 2008), diminuindo efeitos adversos (BERNARDI et al., 2009) e apresentando biocompatibilidade com os tecidos, pela utilização de materiais biocompatíveis e biodegradáveis (GUINEBRETIERE et al., 2002), além

de possuírem liberação controlada do fármaco (HERNANDEZ et al., 2013; SUN et al., 2014; GENARI et al., 2015). A associação de fármacos aos sistemas carreadores facilitam a obtenção de concentração terapêutica no tecido alvo com baixos níveis séricos, geralmente insuficientes para a ocorrência de efeitos adversos (ZANOTTO-FILHO, 2013; KUMAR, 2018), o que pode explicar os resultados favoráveis de citocompatibilidade associado aos efeitos farmacológicos locais encontrados no estudo realizado por este grupo de pesquisa de síntese e caracterização inicial da pasta experimental (CUPPINI et al., 2019).

Tal necessidade de atingir o tecido alvo com níveis séricos suficientes se dá principalmente pela diversa flora de microrganismos encontrados nas infecções endodônticas, sendo a maior parte composta por anaeróbios estritos e menor parte por anaeróbios facultativos (SIQUEIRA JÚNIOR, 2002). Os anaeróbios estritos estão comumente relacionados a casos de infecções primárias e são facilmente removidos com o preparo químico-mecânico do sistema de canais radiculares. Dentre esses microrganismos se destacam: membros dos gêneros *Porphyromonas* e *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Eubacterium* e *Peptostreptococcus*. Os anaeróbios facultativos, por outro lado, estão fortemente relacionados aos casos de infecção endodôntica secundária ou persistente, em casos mais severos, e nestes casos encontramos mais frequentemente as bactérias do gênero *Enterococcus faecalis*, seguidas de *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguinis* (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2000; SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2002).

Nessas situações endodônticas com contaminação bacteriana, a amoxicilina é considerada uma das medicações de primeira escolha. A amoxicilina é um composto semi-sintético, beta-lactâmico e bactericida (RAVAL et al., 2010), cuja ação se deve à inibição da síntese da parede celular (BAER e MAKI, 2010). A amoxicilina se destaca em todas áreas da Odontologia por ser de amplo espectro, baixa toxicidade, baixo custo e alta eficácia, inclusive contra *Enterococcus faecalis* (FONTANA et al., 1990; PINHEIRO et al., 2004).

No sentido de proporcionar um microambiente favorável o reparo dos tecidos comprometidos, há diferentes tipos de biomateriais a base de fosfato de cálcio na Odontologia. Materiais bioativos, ao contrário dos bioinertes, participam ativamente nas atividades metabólicas que ocorrem no tecido local, sendo que materiais que contém fosfatos de cálcio são conhecidos pelo potencial de osteocondutividade (LEGEROS, 2008). Os fosfatos tricálcicos (TCP) são encontrados em quatro formas alotrópicas, porém, as formas α e β são as mais utilizadas. O α -TCP é mais solúvel comparado ao β -TCP em meio aquoso, isso se deve ao seu arranjo estrutural, que possibilita que a maior quantidade de íons cálcio e fosfato sejam liberados para o meio (GUASTALDI e APARECIDA, 2010). Em relação à radiopacidade da formulação, o tungstato de cálcio é um agente utilizado para este fim (COLLARES et al., 2013), que por possibilitar a deposição de partículas inorgânicas ao longo do canal radicular, se faz interessante também para o processo de reparo dos tecidos lesados.

Os resultados já obtidos da pasta experimental demonstram adequada espessura de película e escoamento (CUPPINI et al., 2019) de acordo com a

ISO6876. Além disso, a pasta experimental apresentou o maior efeito antibacteriano no teste de difusão em ágar contra *E. faecalis* ($p \leq 0.05$) comparando com diferentes materiais (pasta a base de hidróxido de cálcio e uma pasta a base de iodofórmio), e foi o único grupo que demonstrou efeito bactericida em bactérias na forma planctônica. Em cultura celular de fibroblastos, a pasta experimental demonstrou característica de bioatividade devido ao aumento na atividade da enzima fosfatase alcalina (ALP), associada à osteogênese e odontogênese, bem como aumento do conteúdo mineralizado na cultura celular, verificado pelo corante vermelho de Alizarina (ARS), o que demonstra a capacidade das partículas da pasta experimental chegarem ao local alvo e participarem de atividades metabólicas, aumentando sua bioatividade. Além disso, a pasta endodôntica experimental acelerou a migração celular de fibroblastos em comparação às demais pastas testadas, o que pode ser considerado como uma possibilidade de agilizar o reparo inicial de lesões periapicais (CUPPINI et al., 2019).

Sabe-se que a interação da medicação intracanal com os metabólitos bacterianos e com os resíduos inflamatórios provenientes das lesões endodônticas sinaliza e modula o processo regenerativo. Todavia, ainda permanece incerto como a pasta experimental afeta certas características, bem como a capacidade de regeneração do tecido periapical e osso adjacente, fazendo necessários os estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo* previamente ao ensaio clínico em humanos. Através de estudos *in vitro*, em cultura celular, é possível explicar sobre os mecanismos que envolvem as diferentes respostas

biológicas dos materiais e investigar o comportamento celular em situações específicas. Além dos estudos *in vitro*, estudos *in vivo*, como os realizados na calvária de ratos Wistar, ajudam na compreensão da resposta inicial do reparo ósseo dos diferentes materiais testados. Já a resposta inflamatória *in vivo* faz-se necessária para melhor compreensão dos mecanismos de ação dos compostos ativos da pasta experimental.

2. OBJETIVO

A presente tese teve como objetivo caracterizar as propriedades biológicas de um novo material reparador para fins endodônticos e comparar com materiais já utilizados na clínica odontológica *in vitro* em células pré-osteoblásticas e *in vivo* em ratos Wistar.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Essa tese de doutorado se apresenta na forma de um artigo científico em língua inglesa que representa a introdução, seguida dos objetivos, metodologia científica, resultados e discussão deste trabalho. Tal artigo, após as contribuições apresentadas por esta banca de doutorado, será revisado e submetido para publicação no periódico *Dental Materials*, com fator de impacto 5.304 e Qualis A1 (CAPES).

3.1 Manuscript

Drug-delivery at a newly developed endodontic material: *in vitro* and *in vivo* behavior

Não será divulgado devido ao direito de publicação ser exclusivo da revista escolhida para qual o artigo irá ser enviado.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos materiais endodônticos são desenvolvidos com o intuito de apresentarem propriedades físico-químicas e biológicas melhoradas. Assim, um novo material reparador endodôntico foi desenvolvido com êxito e caracterizado por este grupo de pesquisa. A pasta experimental demonstrou previamente importantes características físicas como a adequada formação de película e escoamento associadas à biocompatibilidade e bioatividade em cultura de fibroblastos no seu estudo de síntese e caracterização (CUPPINI et al., 2019). Já no presente estudo, foi possível compreender melhor sobre a possível ação de reparo ósseo da pasta experimental nos modelos *in vivo* e *in vitro* avaliados. A pasta experimental viabilizou um microambiente favorável à formação e reparo ósseo, com a participação de sistemas carreadores de fármacos associados ao α -TCP e ao tungstato de cálcio. A presença desses agentes ativos contribuiu para a liberação de íons que em contato com os tecidos e fluídos corporais afetaram positivamente o comportamento celular osteogênico promovendo a regeneração óssea e dos tecidos adjacentes.

O controle da liberação de fármacos em sítios de ação específicos, através da utilização sistemas carreadores de fármacos com base polimérica, são capazes de permitir a otimização da velocidade da dosagem das substâncias (POHLMANN et al., 2002). As partículas da pasta são constituídas por polímeros biodegradáveis que atribuem a vantagem da vetorização de fármacos como antibióticos, principalmente através da possível administração local da droga, almejando uma distribuição mais seletiva dos mesmos e, assim, um aumento do

índice terapêutico. A possibilidade da administração no tecido local dos fármacos pode prevenir a toxicidade (BERNARDI et al., 2009), principalmente quando as doses são aumentadas devido a persistência das infecções já estabelecidas

Além disso, a resistência individual aos antimicrobianos está em constante questão global. A possibilidade de carrear antibióticos diretamente para o local da infecção pode, também, ajudar prevenir situações adversas como resistência dos microorganismos a certas doses de antibióticos, já que as infecções adquiridas em hospitais são causadas por patógenos resistentes a antimicrobianos em mais de 21% dos casos. Este dado mostra cerca de 2 milhões de casos de infecções com uma estimativa de 23.000 mortes, conforme os dados epidemiológicos mais recentes sobre resistência a antimicrobianos organismos nos EUA, pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC, Estados Unidos, Departamento de Saúde dos EUA e Serviços Humanos).

Nos casos de infecção pulpar, além da necessidade de desinfecção dos microorganismos presentes, a inflamação necessita ser controlada, e como estudos prévios já constataram, a utilização da indometacina carregada em nanocápsulas pode se difundir nos tecidos dentinários (GENARI, B. et al., 2015) e ser eficaz no controle inflamatório local (BERNARDI et al., 2009), o que permite concluir que a associação da encapsulação de fármacos com o desenvolvimento de materiais reparativos permite uma absorção intracelular relativamente maior do que a de outros sistemas, devido ao seu tamanho subcelular e entrega local do agente ativo (MORA-HUERTAS et al., 2010).

Os ensaios de viabilidade realizados em cultura de células pré-

osteoblásticas demonstraram citocompatibilidade, com o melhor resultado encontrado no teste de MTT para a pasta experimental. O aumento na viabilidade celular é essencial para posterior reparo dos tecidos periapicais e ósseos, para que as atividades metabólicas das células estejam em pleno funcionamento. Os ensaios de bioatividade também evidenciaram a manutenção da atividade da enzima fosfatase alcalina (ALP) das células pré-osteoblásticas, bem como aumento na deposição de nódulos mineralizados na cultura da monocamada celular, verificado pelo corante vermelho de Alizarina, o que nos demonstra a capacidade das partículas chegarem ao local alvo e participar de atividades metabólicas com a liberação de íons, aumentando dessa maneira a bioatividade na região alvo. A pasta endodôntica experimental pôde, ainda, acelerar a migração celular em comparação à pasta GP e ao grupo controle no ensaio realizado de fechamento da ferida da monocamada celular, o que pode ser considerado como uma possibilidade de agilizar o reparo inicial de lesões ósseas e periapicais. Portanto, pode-se concluir que o material desenvolvido levou à expressão de genes associados à osteogênese, acelerando o processo de reparo e caracterizando a osteoindução promovida pelos íons liberados, provenientes principalmente dos componentes α -TCP e tungstato de cálcio.

Nos estudos *in vivo*, o material desenvolvido por esse grupo de pesquisa também apresentou excelentes resultados. No teste realizado em tecido subcutâneo de ratos Wistar, a pasta EX demonstrou sua biocompatibilidade com os tecidos adjacentes, corroborando com os resultados da calvária óssea em que o material experimental foi capaz de favorecer o microambiente para reparo e

deposição de tecido mineralizado. A melhora se deve provavelmente à adequada desinfecção pela ação local das microesferas de amoxicilina, ausência de irritação do tecido dada sua biocompatibilidade e da ausência de um infiltrado inflamatório persistente, promovida pelas nanocápsulas de indometacina.

A partir dos resultados gerados no presente estudo associados ao estudo prévio da presente formulação, almeja-se inserir o produto no mercado. Para que o conhecimento obtido até o presente momento possa se transladar para a o uso clínico, aumentando o benefício a saúde humana gerada pela pesquisa na fronteira do conhecimento. Com base nos resultados apresentados, projeta-se então a avaliação da pasta com sistemas carreadores de fármacos em humanos.

Levando em consideração os resultados e as limitações do presente estudo, é possível afirmar que o material desenvolvido apresenta adequados resultados relevantes às suas propriedades biológicas, podendo ser uma nova alternativa para o reparo de tecidos periapicais comprometidos tanto de dentes permanentes como de dentes decíduos.

REFERÊNCIAS

ANDREASEN JO, FARIK B, MUNKSGAARD EC. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. **Dent Traumatol**. v.18, n.3, p.134-7. 2002.

ANJANEYULU, K.; NIVEDHITHA, M. Influence of calcium hydroxide on the post-treatment pain in Endodontics: A systematic review. **J Cons Dent**. v. 17, n. 3, p. 200, 2014.

BAER, J.; MAKI, J. S. In vitro evaluation of the antimicrobial effect of three endodontic sealers mixed with amoxicillin. **J Endod**, v. 36, n. 7, p. 1170-1173. 2010.

BERNARDI, A. et al. Effects of indomethacin-loaded nanocapsules in experimental models of inflammation in rats. **Br J Pharmacol**, v. 158, n. 4, p. 1104-11, Oct 2009.

CARROTTE, P. Endodontic treatment for children. **British dental journal**, v.1, n.180, p.9-15, 2005.

CHEN Y; GAO Y; TAO Y; LIN D; AN S. Identification of a Calcium-sensing Receptor in Human Dental Pulp Cells That Regulates Mineral Trioxide Aggregate-induced Mineralization. **J Endod**. v.45, p. 907-16. 2019.

CHEN, M. R.; DRAGOO, J. L. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on tissue healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, v. 21, n. 3, p. 540-9, Mar 2013.

COLLARES, F. M. et al. Nanostructured hydroxyapatite as filler for methacrylate-based root canal sealers. **Int Endod J**. v. 45, p.63-7. 2012.

COLLARES, F. M. et al. Influence of radiopaque fillers on physicochemical properties of a model epoxy resin-based root canal sealer. **J Appl Oral Sci**, n.21, v.6, p.533-9, 2013.

CUPPINI, M. et al. Antimicrobial and anti-inflammatory drug-delivery systems at endodontic reparative material: Synthesis and characterization. **Dent Mater**, v. 35, n. 3, p. 457-467, Mar 2019.

DIMER, F. A. et al. Nanoencapsulation of olanzapine increases its efficacy in antipsychotic treatment and reduces adverse effects. **J Biomed Nanotechnol**, v. 10, n. 6, p. 1137-45, Jun 2014.

DORNELLES, N. B. J. et al. Influence of the addition of microsphere load amoxicillin in the physical, chemical and biological properties of an experimental endodontic sealer. **J Dent**, Oct 26 2017.

EHRMANN, E. H.; MESSER, H. H.; ADAMS, G. G. The relationship of intracanal medicaments to postoperative pain in endodontics. **Int Endod J**. v. 36, n. 12, p. 868–875, 2003.

ERDEM-HEPSENOGLU, Y.; EYUBOGLU, T. F.; ÖZCAN, M. Postoperative Pain Intensity after Single- versus 2-visit Nonsurgical Endodontic Retreatment: A Randomized Clinical Trial. **J Endod**, p. 1–8, 2018.

ESTRELA C. et al. Effect of vehicle on antimicrobial properties of calcium hydroxide pastes. **Braz Dent J**, v.10, n.2, p.63-72, 1999.

ESTRELA, C.; SYDNEY G.B; BAMMANN L.L; FELIPPE JUNIOR O. Mechanism of action of calcium and hydroxyl ions of calcium hydroxide on tissue and bacteria. **Brazilian dental journal**,v.6. p.85-90.1995.

ETIENNEY, I.; BEAUGERIE, L.; VIBOUD, C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. **Gastroenterol**. p. 260–263, 2003.

FONTANA, R. et al. G. Paradoxical response of *Enterococcus faecalis* to the bactericidal activity of penicillin is associated with reduced activity of one autolysin. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 34, n. 2, p. 314-320, 1990.

GENARI, B. et al. Effect of indomethacin-loaded nanocapsules incorporation in a dentin adhesive resin. **Clin Oral Investig**, v. 21, n. 1, p. 437-446, Jan 2017.

GOMES, M.S.; et al. Predicting pre- and postoperative pain of endodontic origin in a southern Brazilian subpopulation: an electronic database study. **International Endodontic Journal**, v.50, p. 729–739, 2017.

GORNI, F.G.M.; GAGLIANI, M.M. The Outcome of Endodontic Retreatment: A 2-yr Follow-up. **J. Endod.**, v. 30, no. 1, p. 1-4. 2004.

GOTLER, M.; BAR-GIL, B.; ASHKENAZI, M. Postoperative pain after root canal treatment: A prospective cohort study. **Int J Dent**. v. 2012.

GUASTALDI, A. C.; APARECIDA, A. H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: Importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. **Quim. Nova**, v. 33, n. 6, p. 1352-1358. 2010.

GUEDES-PINTO, A. C.; DE PAIVA, J. G.; BOZZOLA, J. R. [Endodontic treatment of deciduous teeth with pulp necrosis]. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 35, n. 3, p. 240-4, May-Jun 1981.

GUINEBRETIERE, S. et al. Nanocapsules of biodegradable polymers: preparation and characterization by direct high resolution electron microscopy. **Materials Science and Engineering: C**, v.21, p.137– 42, 2002.

HARRISON, J. W.; BAUMGARTNER, I. C.; ZIELKE, D. R. Analysis of interappointment pain associated with the combined use of endodontic irrigants and medicaments. **J Endod**. v. 7, n. 6, p. 272–276, 1981.

HERNANDEZ, F. J. et al. Cancer cells with controlled release nanocapsules based on a single aptamer. **Chemical Communications**, v.49, p.1285-7, 2013.

HOLLAND, R. et al. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. **J Appl Oral Sci**, v. 25, n. 5, p. 465-476, Sep-Oct 2017.

International Organization for Standardization. Specification for dental root canal sealing materials. 6876. London: British Standards Institution, 1986.

JACOBS J.C., et al. Antibacterial Effects of Antimicrobials Used in Regenerative Endodontics against Biofilm Bacteria Obtained from Mature and Immature Teeth with Necrotic Pulp. **J Endod**.v. 43, p.575-9. 2017.

KAHLER, B.; MISTRY, S.; MOULE, A.; RINGSMUTH, A.K.; CASE, P.; THOMSON, A. et al. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases. **J Endod**. v.40, n.3, p.333-8. 2014;

KIM, D.; KIM, E. Antimicrobial effect of calcium hydroxide as an intracanal medicament in root canal treatment: a literature review - Part I. In vitro studies. **Restor Dent Endod**. v.39, n.4, p.241-52. 2014.

KUMAR, R. et al. Solid lipid nanoparticles for the controlled delivery of poorly water soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Ultrason Sonochem**, v. 40, n. Pt A, p. 686-696, Jan 2018.

LEGEROS, R. Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. **Chem Rev**, v. 108, n. 11, p. 4742-53, Nov 2008.

LIANG, C. C.; PARK, A. Y.; GUAN, J. L. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. **Nat Protoc**, v. 2, n. 2, p. 329-33, 2007.

LOVELACE, T.W.; HENRY, M.A.; HARGREAVES, K.M.; DIOGENES, A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. **J Endod.** v.37, n.2, p.133-8. 2011.

LUCAS, S. The Pharmacology of Indomethacin. **Headache**, v. 56, n. 2, p. 436-46, Feb 2016.

MAGALHÃES, M. H. C. G.; JAEGER, R.G. Influência da pasta composta por Rifocort, iodofórmio e paramonoclorofenol canforado na reparação dento-alveolar: estudo morfológico em ratos. **Rev Fac Odontol FZL**, v.31, n.3, p.7-15, 1991.

MANI, S. A.; CHAWLA, H. S.; TEWARI, A.; GOYAL, A. Evaluation of a calcium hydroxide and zinc oxide eugenol as root canal filling materials in primary teeth. **ASDC J Dent Child**, v.67, n.2, p.142-7, 2000.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.385, p.113–42, 2010.

MORTAZAVI, M.; MESBAHI, M. Comparison of zinc oxide and eugenol, and Vitapex for root canal treatment of necrotic primary teeth. **Int J Paediatric Dent**, v.14, n.1, p. 417–424, 2004.

NAGENDRABABU, V., et al. Preferred Reporting Items for Animal Studies in Endodontology: a development protocol. **Int Endod J**. v.52, p.1290-6. 2019.

NAIR, P. N. R. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. **Crit Rev Oral Biol Med**, v.15, p.348-381, 2004.

OURIQUE, A. F.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; BECK, R. C. R. Tretionoin-loaded nanocapsules: preparation, physicochemical characterization, and photostability study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.352, p.1–4, 2008.

PINHEIRO, E. T. et al. Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecalis* isolated from canals of root filled teeth with periapical lesions. **Int Endod J**, v. 37, n. 11, p. 756-63, Nov 2004.

POHLMANN, A. R. et al. Spray-dried indomethacin-loaded polyester nanocapsules and nanospheres: development, stability evaluation and nanostructure models. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n.5, v.16, p.305-312, 2002.

PORTELLA, F. F. et al. Glycerol salicylate-based containing alpha-tricalcium phosphate as a bioactive root canal sealer. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 103, n. 8, p. 1663-9, Nov 2015.

PORTELLA, F. F. et al. Synthesis and characterization of a glycerol salicylate resin for bioactive root canal sealers. **Int Endod J**, v. 47, n. 4, p. 339-45, Apr 2014.

RAVAL, J. A.; PATEL, J. K.; PATEL, M. M. Formulation and in vitro characterization of spray dried microspheres of amoxicillin. **Acta Pharm**, v. 60, n. 4, p. 455-65, Dec 2010.

REZENDE, G. C.; MASSUNARI, L.; QUEIROZ, I. O. A.; GOMES-FILHO, J. E.; JACINTO, R. C.; LODI, C. S.; DEZAN-JUNIOR, E. Antimicrobial action of calcium hydroxide-based endodontic sealers after setting, against *E. faecalis* biofilm. **Brazilian Oral Research**, v.30, n.1, 2015.

SALLES L. P. et al. Mineral trioxide aggregate-based endodontic sealer stimulates hydroxyapatite nucleation in human osteoblast-like cell culture. **J Endod**, v.38, n.7, p.971-976, 2012.

SIQUEIRA J. F. et al. Antimicrobial activity and flow rate of newer and established root canal sealers. **J Endod**, v. 26, n. 5, p. 274-7, 2000.

SIQUEIRA, J. F. Microbial causes of endodontic flare-ups. **Int Endod J**. v. 36, n. 7, p. 453–463, 2002.

SRINIVASAN, V.; PATCHETT, C. L.; WATERHOUSE, P. J. Is there life after Buckley's Formocresol? Part I - A narrative review of alternative interventions and materials. **Int J Paediatr Dent**, v.16, n.2, p.117-27, 2006.

SUMM, O.; EVERS, S. Mechanism of action of indomethacin in indomethacin-responsive headaches. **Current pain and headache reports**, v.17, n.4, 2013.

SUN, C. et al. Encapsulation and controlled release of hydrophilic pesticide in shell cross-linked nanocapsules containing aqueous core. **International Journal of Pharmaceutics**, v.463, p.108–14, 2014.

TORABINEJAD M, et al. Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. **J Endod**. v. 14, n. 5, p. 261-6. 1988.

TOUBOUL, V.; GERMA, A., LASFARGUES, J.J., BONTE, E. Outcome of Endodontic Treatments Made by Postgraduate Students in the Dental Clinic of Bretonneau Hospital. **Int. J. Dent.**, v. 14, p. 1-11. 2014.

TRAIRATVORAKUL, C.; DETSOMBOORAT, P. Success rates of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole, and minocycline antibiotics used in the non-

instrumentation endodontic treatment of mandibular primary molars with carious pulpal involvement. **International Journal of Paediatric Dentistry**, n.20, v.1, p. 217–227, 2012.

VERA, J., et al. Intracanal Cryotherapy Reduces Postoperative Pain in Teeth with Symptomatic Apical Periodontitis: A Randomized Multicenter Clinical Trial. **J Endod.** v. 44, n.1, p4-8. 2018.

WALTON, R.; FOUAD, A. Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. **J Endod.** v.18, n.4, p.172-7.1992

WANG, Q. Q. et al. Prevalence of *Enterococcus faecalis* in saliva and filled root canals of teeth associated with apical periodontitis. **Int J Oral Sci**, v. 4, n. 1, p. 19-23, Mar 2012.

YASUKAWA, T., et al. Involvement of the calcium-sensing receptor in mineral trioxide aggregate-induced osteogenic gene expression in murine MC3T3-E1 cells. **Dent Mater J.** v.36 p.469-75. 2017.

YOLDAS, O. et al. Postoperative pain after endodontic retreatment: Single- versus two-visit treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** v. 98, n. 4, p. 483–487, 2004.

ZANCAN, R.F. et al. Antimicrobial activity of intracanal medications against both *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* biofilm. **Micros res tech.** v.82, p.494-500. 2019.

ZANOTTO-FILHO, A. et al. Curcumin-loaded lipid-core nanocapsules as a strategy to improve pharmacological efficacy of curcumin in glioma treatment. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 83, n. 2, p. 156-67, Feb 2013.

ANEXO A



UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

Comissão De Ética No Uso De Animais



CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 32589

Título: BIOCMPATIBILIDADE DE UMA PASTA EXPERIMENTAL COM SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS PARA USO ENDODÔNTICO

Vigência: 01/04/2017 à 01/02/2019

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

SUSANA MARIA WERNER SAMUEL - coordenador desde 01/04/2017
FABRÍCIO MEZZOMO COLLARES - coordenador desde 01/04/2017
VICENTE CASTELO BRANCO LEITUNE - coordenador desde 01/04/2017
MARCELO LAZZARON LAMERS - pesquisador desde 01/04/2017
FABIANA SOARES GRECCA VILELLA - pesquisador desde 01/04/2017
Leticia Boldrin Mestieri - Aluno de Doutorado desde 01/04/2017
Marla Cuppini - Aluno de Mestrado desde 01/04/2017

Equipe Externa:

Daiana Elisabeth Bottcher - pesquisador desde 01/04/2017

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo, em reunião realizada em 19/06/2017 - SALA 330 DO ANEXO I DO PRÉDIO DA REITORIA - CAMPUS CENTRO - UFRGS-PAULO DA GAMA, 110 BAIRRO FARROUPILHA - em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 84 ratos Wistar, machos, entre 180 e 220 g provenientes do CREAL; de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Quinta-Feira, 29 de Junho de 2017

MARCELO MELLER ALIEVI
Coordenador da comissão de ética