

## HIPERSENSIBILIDADE AO NÍQUEL E O APARELHO ORTODÔNTICO: REVISÃO DA LITERATURA SOBRE OS ASPECTOS BIOLÓGICOS E CLÍNICOS

### NICKEL HYPERSENSITIVITY AND THE ORTHODONTIC APPLIANCE: LITERATURE REVIEW ABOUT BIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

Monarko Nunes de AZEVEDO<sup>1</sup>, Eneida Franco VÊNCIO<sup>2</sup>, Marcos Augusto LENZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Professor Adjunto de Saúde Coletiva do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

<sup>2</sup>Professora Titular de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

<sup>3</sup>Professor Titular de Ortodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

#### Informação sobre o manuscrito

Recebido em: 24 Dez 2021

Aceito em: 23 Fev 2022

#### Autor para contato:

Monarko Nunes de Azavedo  
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP  
R. 235, s/n.º - Setor Leste Universitário, Goiânia- GO  
Fone: +55 (62) 3209-6109  
Email: monarckoazevedo@gmail.com

#### RESUMO

O níquel é um elemento responsável por até 17% dos casos de hipersensibilidade em pacientes sob tratamento ortodôntico. Apesar de ser uma preocupação recorrente, não há um consenso sobre a influência das taxas de níquel, liberadas dos aparelhos ao longo do tratamento ortodôntico, e da resposta imune inflamatória capazes de causar reações alérgicas ao paciente. O objetivo do presente estudo é apresentar uma revisão da literatura sobre os aspectos biológicos e clínicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade ao níquel durante o tratamento ortodôntico. A coleta de dados ocorreu por meio de busca bibliográfica, nas seguintes bases de dados: Pubmed, Periódicos Capes, BVS e SciELO, utilizando os descritores “Ortodontia corretiva”, “Hipersensibilidade tardia”, e “Níquel”. Foram selecionados 116 trabalhos publicados entre 1946 a 2019. Considerando que a utilização de dispositivos metálicos é muito frequente dentro da Ortodontia, os autores abordam quais são as implicações do uso de aparelhos com níquel na prática clínica do ortodontista. Em seguida, apresentam um dos principais problemas causados pelo íon níquel: a hipersensibilidade. Por fim, são discutidos os aspectos epidemiológicos e fatores de risco da doença, como ela se desenvolve, como se manifesta, através dos sinais e sintomas, nos indivíduos alérgicos e como é realizado o diagnóstico e o melhor tratamento para as reações. Os resultados do presente estudo podem ajudar a desenvolver estratégias eficientes e seguras para a prevenção e o tratamento dessa condição, além de contribuir para uma conduta adequada durante a terapia ortodôntica dos indivíduos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ortodontia corretiva; Hipersensibilidade tardia; Níquel.

#### INTRODUÇÃO

O níquel é um importante componente das ligas metálicas que compõem os aparelhos ortodônticos, principalmente por garantir memória de forma e melhores propriedades elásticas aos acessórios.<sup>1</sup>

A cavidade bucal apresenta um ambiente propício para que o aparelho metálico sofra um processo de corrosão. A presença de um microambiente úmido, com variação de temperatura, variação de pH, ação dos produtos de higienização e dos microrganismos faz com que os íons de níquel sejam liberados e entrem em contato com o organismo

dos indivíduos.<sup>2-8</sup> Como resultado dos possíveis efeitos adversos desse evento, os pacientes em tratamento ortodôntico podem desenvolver reações alérgicas.

De maneira geral, as reações de hipersensibilidade de contato mediadas por células, como é o caso da alergia ao níquel, apresentam uma prevalência de 11,4% na população mundial, sendo mais comuns no sexo feminino.<sup>9</sup> Esse elemento tão presente na Ortodontia e nos aparelhos, também é responsável por cerca de 1,7 a 17% dos casos de hipersensibilidade em pacientes sob tratamento ortodôntico.<sup>10,11</sup>

Muitos estudos buscam avaliar a biocompatibilidade dos componentes ortodônticos, inclusive dos braquetes autoligados que, apesar de não serem um conceito novo, ganharam muita popularidade nos últimos anos.<sup>12,13</sup> Mesmo sendo motivo de preocupação de pesquisadores e de profissionais clínicos, não há um consenso sobre as taxas de níquel, liberadas dos aparelhos ao longo do tratamento ortodôntico, capazes de causar reações alérgicas ao paciente, ou mesmo sobre a real potencialidade do aparelho ortodôntico em induzir uma sensibilização desses pacientes que fazem tratamento das oclusopatias.<sup>14-21</sup>

Enquanto alguns autores afirmam que os constituintes da aparelhagem ortodôntica podem causar reações alérgicas,<sup>22-25</sup> outros concluem que o tratamento pode, na verdade, promover uma tolerância oral e diminuir a chance do indivíduo de ser sensibilizado ou de apresentar sinais clínicos da doença.<sup>26-28</sup> Essa tolerância oral seria alcançada com a administração do níquel, em doses variáveis, que estimularia a atuação das células reguladoras da resposta imune que, por sua vez, atuam suprimindo a resposta inflamatória.<sup>29-33</sup>

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é apresentar uma revisão da literatura sobre os

aspectos biológicos e clínicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade ao níquel durante o tratamento ortodôntico.

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica, pautada, principalmente, na pesquisa de referenciais teóricos relevantes e visando uma interpretação reflexiva e crítica a respeito da hipersensibilidade ao níquel em pacientes com tratamento ortodôntico. A coleta de dados ocorreu por meio de busca bibliográfica, nas seguintes bases de dados: Pubmed, Periódicos Capes, BVS e SciELO, utilizando os descritores “Ortodontia corretiva”, “Hipersensibilidade tardia”, “Níquel” e o operador booleano “AND”. Foram incluídos estudos em inglês, português e espanhol publicados até 2019 e que utilizaram diferentes desenhos de estudo. A análise dos dados ocorreu de modo descritivo e sucessivo, a fim de contemplar o objetivo do estudo.

## RESULTADOS

Foram selecionados 116 trabalhos publicados entre 1946 a 2019. Com relação ao idioma dos textos, o predomínio foi da língua inglesa, seguida pelas línguas espanhola e portuguesa. O referencial teórico foi dividido em três partes com o intuito de fornecer informações sobre os principais temas relacionados ao tema do presente estudo. Considerando que a utilização de dispositivos metálicos é muito frequente dentro da Ortodontia, iniciou-se com abordagem dos aspectos inerentes do uso desses materiais dentro da cavidade bucal como o processo de corrosão das ligas metálicas e quais as diferenças dos estudos *in vitro* e *in vivo* ao avaliarem os resultados da corrosão induzida pelas condições intrabucais e também quais implicações desse problema na prática clínica do ortodontista. Tendo em vista que, dentre os metais liberados pelo processo de corrosão, o níquel é um dos elementos que mais causam efeitos adversos, buscou-

se esclarecer quais são as consequências da presença desse íon no organismo humano e, especificamente, sobre o níquel liberado dos acessórios ortodônticos. Em seguida, está apresentado um dos principais problemas causados pelo íon níquel: a hipersensibilidade. Por fim, são discutidos os aspectos epidemiológicos e fatores de risco da doença, como ela se desenvolve, como se manifesta, através dos sinais e sintomas, nos indivíduos alérgicos e como é realizado o diagnóstico e o melhor tratamento para as reações.

### CORROSÃO DO APARELHO ORTODÔNTICO

#### O processo de corrosão dos componentes metálicos

Os aparelhos ortodônticos, fixos ou removíveis, podem consistir em componentes metálicos que são considerados não citotóxicos, na maioria dos casos.<sup>34</sup> Durante o processo de fabricação dos acessórios ortodônticos, elementos como níquel, manganês e nitrogênio são adicionados às ligas, melhorando a resistência à corrosão. No entanto, a também adição de cromo aumenta suscetibilidade a esse efeito.<sup>35,36</sup> A liga com menor resistência à corrosão atua como o ânodo e se dissolve no eletrólito, e os íons são, então, liberados.<sup>2</sup> Ademais, uma alteração das propriedades biológicas pode ocorrer durante o uso clínico dos dispositivos resultando em efeitos adversos, como a liberação e o aumento das concentrações de metais no organismo.<sup>2,7,17,19-21,37-42</sup>

A cavidade bucal é um ecossistema propício para a biodegradação de metais, o que geralmente ocorre através do processo de quebra eletroquímica. Esse processo de corrosão ocorre independentemente da composição da liga metálica, mas os defeitos incorporados durante a sua fabricação podem o acelerar.<sup>35</sup> Somado a isso, os dispositivos ortodônticos estão passíveis de sofrerem um processo de corrosão por estarem imersos em saliva, que atua como um eletrólito, e por estarem suscetíveis a fatores como a

temperatura da cavidade bucal, presença de microrganismos, alteração de pH, condições sistêmicas de saúde, quantidade abundante de oxigênio, higienização, além do estresse emocional.<sup>2-8,40,43,44</sup> Outros fatores como o processo de fabricação dos componentes metálicos, a presença de solda unindo as aletas à base do braquete, tipo de fio utilizado durante o tratamento ortodôntico, intensidade das forças aplicadas na canaleta, processo de polimento e acabamento do braquete, rugosidade superficial dentro e fora da canaleta e até mesmo a utilização de ligaduras elásticas ou de aço inoxidável, para posicionar o fio ortodôntico no braquete, também interferem no processo de corrosão dos acessórios ortodônticos e, conseqüentemente, na liberação de elementos metálicos no ambiente bucal. No entanto, vale ressaltar que a liberação de níquel na cavidade bucal não é diretamente proporcional à concentração deste elemento na liga metálica, isso porque sua liberação depende da interação com os demais componentes da liga metálica e com o ambiente externo.<sup>2,36,45</sup>

A presença de cromo na composição das ligas metálicas de aço inoxidável aumenta a resistência ao processo de corrosão. Isso porque esse elemento é responsável pela formação espontânea de uma camada passiva (passivação) que, na presença de ar e as condições dos fluidos teciduais, resulta na redução da liberação de íons metálicos. Essa camada também contém ferro, níquel e manganês, mas o oxigênio é um composto fundamental para o desenvolvimento e manutenção da película, sendo que um ambiente ácido e a presença de íons cloreto podem aumentar esse processo.<sup>2,46</sup> Ainda assim, as ligas de aço inoxidável estão mais suscetíveis a sofrerem um processo de corrosão quando comparadas às ligas de níquel-titânio (NiTi) nas quais o processo de corrosão deve-se, em grande parte, à presença de uma proporção significativa de titânio, que pode variar de 48 a 54%, formando óxidos quando exposto ao ar.<sup>47</sup>

Existe uma grande quantidade de formas diferentes de corrosão que podem afetar a aparelhagem ortodôntica. Dentre as principais, estão as corrosões uniforme, localizada, em fenda, galvânica, intergranular, por atrito, microbiologicamente influenciada, por estresse e por fadiga.<sup>2,4,40</sup> Os diferentes tipos de processo corrosivo podem, de modo geral, se apresentar como três regiões nos constituintes ortodônticos. Essas regiões recebem o nome de células e são denominadas como células de composição, de concentração e de estresse. Sendo que: 1- as células de composição ocorrem quando dois metais diferentes possuem diferença de potencial. Quando os elétrons se movem, forma-se uma corrente elétrica e um metal sofre oxidação, enquanto o outro sofre redução; 2- as células de concentração surgem quando se formam trincas, aberturas, espaços metal-não metal, provocando corrosão do mesmo e; 3- as células de estresse acontecem quando há uma manipulação excessiva, causando fadiga e corrosão do metal.<sup>48,49</sup>

A administração e as taxas de eliminação dos metais são aspectos importantes para a compreensão das reações alérgicas. O níquel não é uma toxina cumulativa, ele é absorvido no trato gastrointestinal e em seguida é eliminado por sua via metabólica.<sup>50</sup> Os rins são a principal via para eliminação do níquel. Aproximadamente 90% é excretado rapidamente na urina.<sup>51</sup> Para os pacientes sem exposição ocupacional ao níquel, por exemplo, a média do nível urinário do metal pode variar de 4,5 µg/L até 50 µg/L a depender dos autores.<sup>50</sup> Além da urina, o níquel também pode ser eliminado em outros fluidos biológicos como saliva e o suor. Sendo assim, as regiões com altas temperaturas podem contribuir para o aumento da excreção.<sup>52</sup> Portanto, assim como as concentrações sanguíneas, as concentrações urinárias também indicam uma exposição recente ao níquel estando melhor correlacionadas com efeitos agudos.<sup>52</sup>

### **As diferenças entre os estudos *in vitro* e os estudos *in vivo***

Devido a importância de se estudar a biocompatibilidade do material utilizado na clínica odontológica, e seus efeitos no organismo dos pacientes, muitos são os estudos que avaliaram o processo de corrosão da aparelhagem ortodôntica, tanto com metodologia *in vitro*<sup>3,6,8,34</sup> quanto com metodologia *in vivo*.<sup>4,17,19,21,37-42,44</sup> Todavia, mesmo que se tente reproduzir o ambiente da cavidade bucal utilizando meios de armazenamento com soluções eletrolíticas ou ácidas, os estudos *in vitro* não podem simular, com segurança e exatidão, as condições bucais.

Os métodos utilizados nos estudos *in vitro* para avaliar os níveis de níquel liberados dos aparelhos ortodônticos consistem em pesar os componentes antes e depois de imergi-los em saliva artificial com solventes ou ácidos (ácido clorídrico, ácido láctico), ou mesmo utilizando métodos espectroscópicos. Já os estudos *in vivo* realizam a mensuração dos níveis salivares ou urinários de níquel em pacientes, antes e após a instalação do aparelho, ou comparam pacientes em tratamento ortodôntico com um grupo controle composto por indivíduos que não fazem tratamento.<sup>36</sup>

São vários os fatores e variáveis dos estudos *in vitro* responsáveis pelas diferenças entre as duas metodologias,<sup>36</sup> os quais incluem: 1- a ausência de variações que afetam o potencial de corrosão e a reatividade da liga como pH, temperatura e estresse, importante nos estudos que envolvem as ligas de aço inoxidável, haja vista que esta pode ter seu potencial de corrosão aumentado em ambientes ácidos<sup>53</sup>; 2- A ausência da simulação de ligaduras para apreender o fio ao braquete, pois ambos os componentes podem induzir a corrosão por atrito<sup>54</sup>. 3- A ausência de microrganismos intrabucais e acúmulo de placa e seus subprodutos, pois é sabido que colonização microbiana pode absorver e metabolizar ligas

metálicas e que os subprodutos microbianos e os processos metabólicos podem alterar as condições do microambiente diminuindo o pH e contribuindo para o início do processo de corrosão.<sup>55</sup> 4- O uso de soluções não agitadas para armazenamento dos acessórios, o que pode levar à falsas evidências, tendo em vista que a liberação de níquel dos fios entra em equilíbrio na solução rapidamente e, assim, a liberação a longo prazo não é levada em consideração.<sup>36</sup> Vale ressaltar, que muitos estudos preexistentes, em vez de avaliar o potencial de liberação, objetivaram estimar a quantidade de níquel liberado sob condições específicas, que não reproduzem exatamente todas as condições da cavidade bucal em uma situação clínica de rotina.

#### **Implicações clínicas da corrosão do aparelho**

A resistência à corrosão é uma qualidade imprescindível para braquetes e fios ortodônticos, pois esse processo pode causar implicações clínicas que variam desde a perda de dimensão dos dispositivos, resultando em forças menores aplicadas aos dentes, à falha ou quebra do aparelho em regiões de tensão. Além disso, a corrosão pode resultar em superfícies mais ásperas, aumento do atrito entre o fio e a canaleta, descoloração da superfície de esmalte e liberação de íons da liga.<sup>4,56,57</sup>

É essencial que o cirurgião-dentista, procurando garantir um tratamento que seja seguro para os seus pacientes, conheça o comportamento do material que utiliza em sua rotina clínica e entenda a capacidade dos mesmos afetarem o organismo, uma vez que os produtos da corrosão da aparelhagem ortodôntica também podem causar a descoloração dos tecidos moles adjacentes, reações alérgicas e dor o que pode atrapalhar ou até mesmo interromper o tratamento dos pacientes com alguma oclusopatia.<sup>2,7,8,17,19,37,38,58</sup>

## **O NÍQUEL NO ORGANISMO**

### **Efeitos biológicos do níquel**

Felizmente, a maioria dos pacientes em tratamento não apresenta reações visíveis na mucosa bucal causada pelo material ortodôntico, e isso se deve, provavelmente, à influência da saliva.<sup>37</sup> O níquel é um composto importante para o organismo, pois possui um papel interativo com outros elementos para o funcionamento biológico apropriado de vários sistemas do metabolismo. Entretanto, sabe-se que vários componentes ortodônticos, como níquel e cromo, podem causar reações de hipersensibilidade na cavidade oral, citotoxicidade e dermatite de contato em uma parcela da população, além de ter significativo potencial mutagênico e possivelmente carcinogênico.<sup>2,16,34,36</sup>

Os principais produtos da corrosão das ligas aço inoxidável são Fe, Cr e Ni. Apesar de todos os três elementos serem capazes de desencadear efeitos adversos, o Ni e o Cr necessitam de uma atenção maior devido à potencialidade de produzir respostas alérgicas, tóxicas e efeitos carcinogênicos.<sup>2,16,34,36,59</sup> Porém recomenda-se ter cautela na interpretação desses achados, uma vez que as toxicidades documentadas geralmente se aplicam às formas solúveis desses elementos. Mesmo assim, os estudos continuam a indicar uma preocupação com exposições de curto ou longo prazo a produtos de corrosão de aço inoxidável.

Os íons níquel podem estar envolvidos nos eventos adversos de fagocitose de bactérias por leucócitos polimorfonucleares humanos<sup>60</sup>, aumento da quimiotaxia de leucócitos<sup>61</sup>, ativação de monócitos e células endoteliais, e inibição ou a expressão da molécula de adesão (ICAM-1) pelas células endoteliais,<sup>62</sup> além de representar um risco de indução da resposta inflamatória em tecidos moles.<sup>63</sup>

O potencial carcinogênico e mutagênico do Ni envolve múltiplos mecanismos moleculares. Mesmo

que essa característica não seja tão bem compreendida, e com muitos estudos *in vitro* e *in vivo* apresentando resultados contraditórios, a capacidade genotóxica desse metal é amplamente aceita, tendo em vista que o Ni tem ação carcinogênica tanto na forma pura quanto em compostos como as formulações de cloreto e sulfeto, por exemplo.<sup>64-66</sup>

A exposição ao níquel provoca estresse oxidativo e consequente formação de radicais livres em vários tecidos humanos e animais que podem resultar em várias modificações nas bases do DNA, no reforço da peroxidação lipídica e alterações na homeostase do cálcio.<sup>67</sup> O DNA talvez seja o mais importante alvo biológico do estresse oxidativo, pois pode sofrer modificação ou perda de bases, quebras de cadeia simples e de cadeia dupla, quebras de ligações de hidrogênio e a oxidação das bases de nitrogênio. Acredita-se que uma lesão oxidativa a longo prazo, no DNA, possa desempenhar um papel importante em diversos processos patofisiológicos, incluindo câncer, aterosclerose, doenças neurodegenerativas, doenças infecciosas e autoimunes, diabetes, envelhecimento e hemólise.<sup>68,69</sup>

Estudos mostraram, ainda, que o Ni em concentrações não tóxicas induz danos ao DNA por quebra na fita de DNA, redução da ligação de fatores de transcrição nuclear, inibição de enzimas que reparam danos. Vale ressaltar também que, em concentrações não tóxicas, o Ni promove mutações em microssatélites, inibe a reparação de quebra de nucleotídeos e aumenta a metilação total do genoma. Todos esses eventos contribuem para a instabilidade genética que tem sido associada ao Ni para explicar a sua ação carcinogênica.<sup>70-74</sup>

O fato é que os níveis de níquel, para induzir uma reação biológica, variam amplamente nos diferentes estudos realizados. É difícil determinar um nível seguro desse metal no organismo das pessoas sensíveis. Em quase todo alimento, por exemplo,

existe uma quantidade do metal e por isso as opiniões se divergem sobre o que é, realmente, uma dieta de restrição ao níquel. Uma dose oral de 0,6 mg de sulfato de níquel pode, por exemplo, produzir uma reação positiva em algumas pessoas sensíveis. Quando essa concentração aumenta para 2,5 mg já podem aparecer algumas manifestações e sinais clínicos da dermatite nas superfícies da pele.<sup>75</sup>

### **O níquel liberado dos aparelhos ortodônticos**

Os poucos estudos sobre a liberação de Ni proveniente dos materiais ortodônticos mostram que, quando se faz uma avaliação sobre a quantidade desse metal liberado dos aparelhos ortodôntico ao longo do tratamento dos pacientes, é possível encontrar um nível de íons de 5,76 µg/L antes da instalação dos componentes e que aumenta após 20 dias da instalação, sofrendo uma redução nos meses seguintes e que pode voltar a aumentar no vigésimo mês.<sup>21,42</sup> Pesquisas mais recentes mostram que os níveis de níquel podem atingir o seu pico (12,57 µg/L) após dois meses de tratamento.<sup>17</sup> Entretanto, esses valores parecem não apresentar muita diferença entre braquetes autoligados e os convencionais.<sup>76</sup>

A principal proteína de transporte de níquel no sangue é a albumina. As maiores concentrações de níquel aparecem no pulmão, cérebro, rim, fígado e glândulas suprarrenais. A meia-vida biológica de algumas apresentações de níquel depende, em parte, do tamanho da partícula e variou entre 11-21 meses em estudos com animais.<sup>77</sup> O níquel que é liberado dos componentes ortodônticos de pacientes, é absorvido pelo organismo e pode ser liberado na urina. As taxas urinárias apresentam um aumento durante o tratamento ortodôntico quando comparadas aos valores sem a presença da aparelhagem.<sup>19</sup> Mais especificamente, uma diferença significativa já pode ser observada após dois meses da instalação dos componentes.<sup>20</sup>

Entender o comportamento dos elementos presentes nos dispositivos ortodônticos, como o níquel, é essencial para conduzir bem o tratamento dos pacientes. Haja vista que um dos efeitos adversos mais comuns causados por esse metal, e que pode prejudicar o bom andamento da terapia ortodôntica, é a manifestação alérgica (hipersensibilidade) que esse íon pode causar.<sup>2,11,14</sup>

## A HIPERSENSIBILIDADE AO NÍQUEL

### Aspectos epidemiológicos e fatores de risco

Dentro do grupo dos metais, o níquel é o que mais causa respostas alérgicas e, devido à sua onipresença, presente em joias, botões de roupas e telefones celulares, as reações de hipersensibilidade a esse elemento têm aumentado nos últimos anos.<sup>9,78-84</sup>

A prevalência de alergia ao níquel na população mundial é de 11,4% sendo que as mulheres são mais acometidas pela doença, representando 15,7% dos casos enquanto homens somam apenas 4,3% dos casos.<sup>9</sup> Isso pode ser explicado pelo fato de o público feminino apresentar um maior aumento das oportunidades de exposição ao níquel. Desde muito cedo as mulheres entram em contato com bijuterias, joias, *piercings* e brincos, em especial. Este último contribui para um risco cinco vezes maior de desenvolver hipersensibilidade ao níquel do que homens.<sup>84-87</sup>

Nos países da Europa, a frequência dos eventos alérgicos ao níquel é de aproximadamente 10,7% de acordo com os estudos de base populacional.<sup>81</sup> Essa prevalência é maior nos Estados Unidos da América (EUA), representando uma média 17,4% dos casos segundo os dados coletados entre 1994 a 2014. No Brasil, dependendo da região do país, os casos de alergia ao níquel podem variar entre 16% a 36% das pessoas que procuram os serviços das clínicas dermatológicas.<sup>79,88</sup>

Os acessórios ortodônticos são, geralmente, feitos de ligas metálicas de aço inoxidável, contendo cerca de 18% de cromo e 8% de níquel, ou de NiTi que pode conter mais de 50% de níquel na sua composição e que é bastante utilizado por apresentar propriedades elásticas e memória de forma.<sup>89,90</sup> Apesar de ser um elemento importante para a Ortodontia, o níquel presente nos aparelhos é responsável por cerca de 1,7 a 17% dos casos de hipersensibilidade em pacientes sob tratamento ortodôntico.<sup>10,11</sup>

No que diz respeito a influência do tratamento ortodôntico na prevalência da hipersensibilidade ao níquel, os estudos existentes são controversos. Apesar de existirem evidências científicas que apontam para um risco aumentado dos pacientes com aparelho ortodôntico de desenvolverem respostas alérgicas,<sup>11,14,15,25,63</sup> pesquisas recentes sugerem que o tratamento das oclusopatias com dispositivos metálicos não induz o surgimento dessas manifestações inflamatórias. No entanto, vale ressaltar que essas investigações não fizeram uma análise minuciosa de vários fatores de influência para a doença como o sexo, história prévia de alergias ou uso de brincos, por exemplo.<sup>84</sup>

Para alguns pacientes, os componentes ortodônticos parecem diminuir o risco de desenvolverem alguma manifestação alérgica ao níquel, principalmente quando o tratamento ortodôntico precede o uso de brincos ou *piercings* pelos indivíduos. Evidências mostram que existe uma proporção de 5:1, ou seja, é necessário encontrar cinco pacientes com brincos e hipersensibilidade, para encontrar um paciente sem brincos com hipersensibilidade. Isso pode ser explicado pela tolerância induzida por via oral através de íons de níquel liberados durante o tratamento ortodôntico.<sup>84</sup>

### Mecanismo imunológico

As reações alérgicas induzidas pelo níquel fazem parte do grupo de hipersensibilidade tipo IV,

também chamada de reações de hipersensibilidade tardia ou mediada por células, pois leva mais de 12 horas, após a exposição, para se desenvolver e podem ocorrer no máximo entre 48 a 72 horas. Esses tipos de manifestações são assim chamados porque não são mediadas por anticorpos, mas sim por células T que causam uma reação inflamatória local, a agentes exógenos ou autógenos, em indivíduos já sensibilizados.<sup>91</sup>

De maneira geral, a hipersensibilidade tipo IV apresenta duas fases importantes: 1- a fase de sensibilização, que ocorre a partir do momento em que o alérgeno entra em contato com o organismo, é reconhecido e ocorre uma resposta imune e; 2- a fase efetora, que acontece após a reexposição ao alérgeno com o aparecimento da reação clínica completa, como a dermatite de contato na pele ou a hiperplasia gengival nos casos de lesões intrabucais, por exemplo.<sup>91,92</sup>

No caso dos pacientes sob tratamento ortodôntico, o níquel que é liberado dos componentes metálicos, devido ao processo de corrosão induzido pelas condições da cavidade bucal, entra em contato com os tecidos adjacentes, ligando-se às proteínas de alto peso molecular e ricas em lisina, cisteína, histidina e metionina, agindo como um antígeno. Por ser uma substância que necessita de uma ligação com essas proteínas carreadoras, para assim ser capazes de induzir uma resposta imunológica, o níquel é considerado um hapteno.<sup>36,93</sup>

As interações celulares iniciais representam a fase de ativação da imunidade celular, na qual o conjugado hapteno-carreador é internalizado pelas células apresentadoras de antígeno (APCs), como as células de Langerhans. Após o processamento deste antígeno, os peptídeos contendo níquel são apresentados, no contexto de moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) de Classe II, para os linfócitos T CD4+ específicos, os quais se tornam

sensibilizados. Essas células ativadas formam uma população de células T CD4+ efetoras e de memória. Em um segundo momento, cerca de 12 horas após a reexposição ao metal, substâncias como serotonina e citocinas, como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2 e IL-12, produzidas pelos queratinócitos, APCs e células T, podem aumentar a expressão da molécula de adesão e, assim, melhorar o tráfego de células T nos tecidos, e recrutar células T CD8+ antígeno específica e macrófagos para participar da fase efetora da hipersensibilidade, resultando em uma reação inflamatória local (Figura 1). Como consequência da ativação desses mecanismos, pode ocorrer a destruição de tecidos desproporcional com relação ao estímulo, caracterizando as reações de hipersensibilidade tardia.<sup>91,92</sup>

Durante os eventos biológicos da hipersensibilidade de contato ao níquel, poderá haver a regulação negativa mediada pela ação da IL-10 derivada de queratinócitos ativados.<sup>94,95</sup> A inibição dessa reação alérgica também pode ser gerada pela alimentação com níquel, sugerindo que a indução de tolerância oral desse metal pode ser benéfica para uma imunoterapia alternativa à alergia ao níquel<sup>94</sup>. No entanto, ainda não há um consenso sobre esse conhecimento na literatura.<sup>94,96</sup>

Histologicamente, existem infiltrados de células mononucleares presentes tanto na derme quanto na epiderme dos pacientes alérgicos ao níquel. Esta última é empurrada para fora, e uma microvesícula se forma dentro dela como consequência do edema desenvolvido, que no caso dos pacientes que usam aparelhos intrabucais pode se manifestar como hiperplasia gengival ou uma dermatite de contato nos pacientes com aparelhos extrabucais.<sup>93</sup>

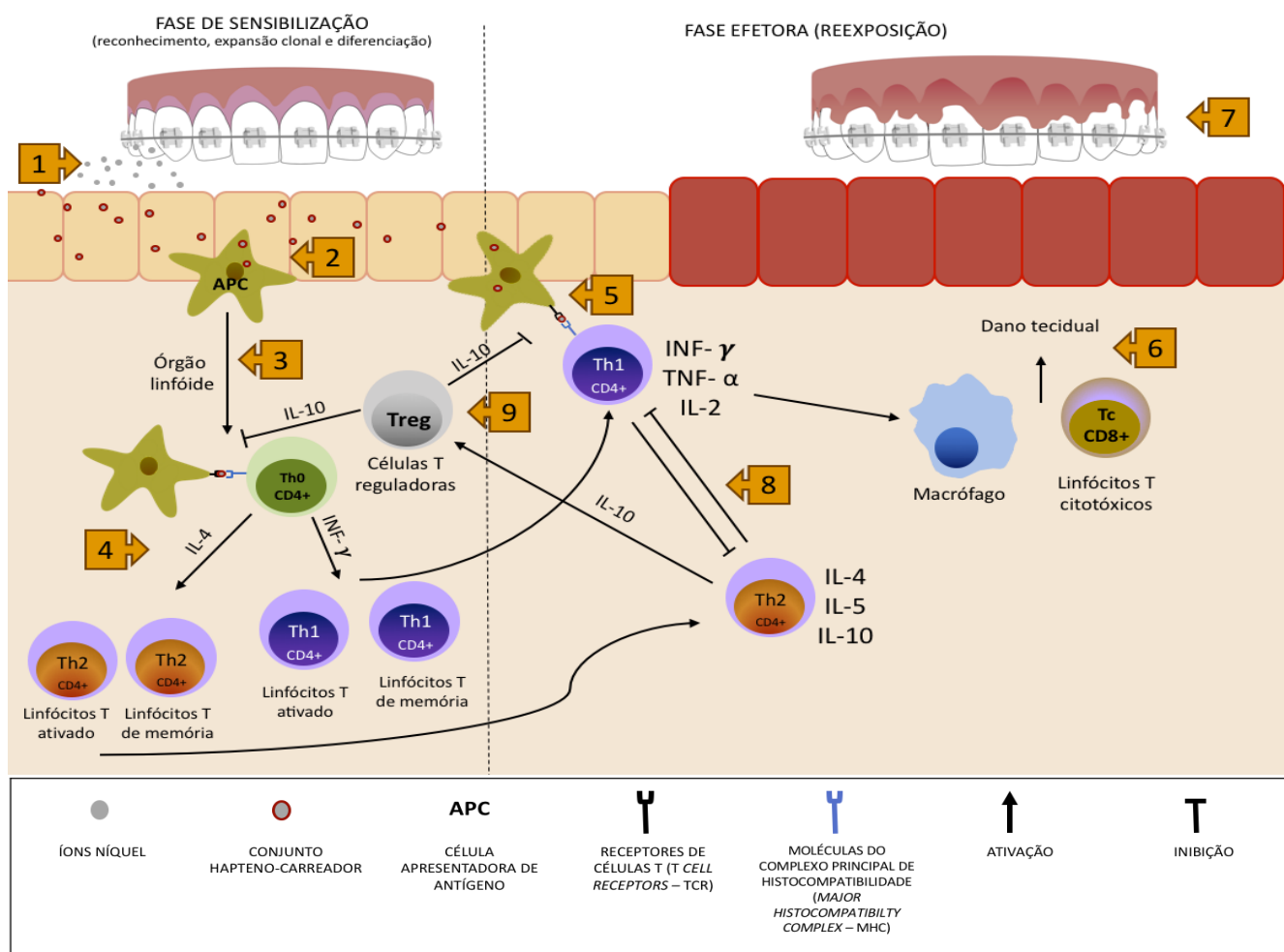
### **Manifestações clínicas**

As reações alérgicas induzidas pelo níquel nos pacientes em tratamento ortodôntico dependem da concentração e intensidade da exposição, presença de



barreiras locais e a área afetada, podendo, ocasionalmente, apresentar vermelhidão na pele, coceira, eczema, fissura e descamação, que na maioria das vezes, são causadas pelas partes metálicas dos aparelhos extrabucais, sendo estas reações mais comuns do que as reações intrabucais. A frequência desses problemas tem diminuído devido à melhoria dos componentes extrabucais que atualmente têm recebido revestimento.<sup>97-99</sup>

Com relação às manifestações intrabucais, não são raros alguns sinais e sintomas como a formação de erupções cutâneas, hiperplasia gengival, inchaço e lesões eritematosas dolorosas nas mucosas (Figura 2).<sup>24-27</sup> Contudo, a maioria desses estudos trata-se de relatos de casos que devem ser analisados com cautela devido à variabilidade individual frequentemente encontrada entre diferentes pacientes.



**Figura 1.** Mecanismo imunológico da reação de hipersensibilidade de contato ao níquel: 1- Os componentes metálicos sofrem processo de corrosão na cavidade bucal. Íons níquel são liberados e entram em contato com o epitélio e se conjugam à proteínas de alto peso molecular, formando um conjunto hapteno-carreador; 2- Na fase de sensibilização a célula apresentadora de antígeno (APC) reconhece o conjunto e o endocita para apresentá-lo em uma molécula de MHC classe II; 3- A APC migra até um órgão linfóide e apresenta o antígeno para uma célula T CD4+ virgem; 4- Após a apresentação, são formadas as populações de células CD4+ (Th1 e Th2) ativadas e de memória; 5- Na fase de reexposição o linfócito T de memória (Th1/CD4+) reconhece o antígeno e secreta citocinas inflamatórias que irão recrutar macrófagos e linfócitos T citotóxicos (CD8+) dos vasos sanguíneos; 6- Na tentativa de eliminar o agente alérgico, macrófagos e linfócitos irão causar dano tecidual na região de contato com o níquel; 7- clinicamente é possível ver uma hiperplasia dos tecidos adjacentes ao aparelho ortodôntico. 8- Durante os eventos biológicos da hipersensibilidade, o INF-γ derivado de Th1 pode inibir as funções das células Th2, enquanto as IL-4 e IL-10 das células Th2 suprimem as funções das células Th1; 9- Na presença da IL-10, as células Treg podem suprimir a diferenciação e proliferação de células T antígeno-específicas, como consequência da inibição da função da APC, e a infiltração de células T antígeno-específica (Fonte: adaptada de ABBAS, 2008).

Estudos clínicos sugerem um efeito cumulativo de níquel durante todo o tratamento ortodôntico que pode estar associado à uma significativa anormalidade periodontal. Em exposições crônicas, a mucosa pode se apresentar eritematosa ou hiperkeratizada, atingindo até mesmo estágios ulcerados.<sup>17,99</sup> A magnitude da reação de hipersensibilidade pode ser avaliada medindo-se, localmente, o espessamento da pele, mas também de forma sistêmica, como a síntese de citocinas e a proliferação dos linfócitos T.<sup>93</sup>

### Diagnóstico e tratamento

As manifestações de hipersensibilidade ao níquel são fáceis de diagnosticar. Entretanto, na cavidade bucal, a avaliação é mais difícil do que na pele. Na boca, as lesões de níquel podem ser facilmente confundidas com aquelas causadas por injúrias mecânicas ou pobre higiene bucal.<sup>38,100</sup>

Uma etapa importante para o correto diagnóstico das lesões alérgicas induzidas pelo níquel é a anamnese. Esta deve conter um breve histórico da saúde geral do paciente, observando se o mesmo já teve resposta alérgica anterior pelo uso de brincos ou algum acessório de metal. Para os casos em que o

paciente relatar história prévia de alergia, este deve ser encaminhado a um médico alergista ou dermatologista para avaliação mais aprofundada.<sup>38,101,102</sup>

Clinicamente, deve-se investigar o aparecimento de sintomas de alergia logo após a primeira inserção de componentes do aparelho contendo níquel e aparecimento de lesões locais na região de cabeça e pescoço em contato com aparelhos extrabucais. As lesões de hipersensibilidade devem ser diferenciadas de algumas lesões, incluindo candidíase, estomatite herpética, úlcera por trauma mecânico, reações liquenóides e alergia por outro material como o acrílico bucal.<sup>38,100</sup>

As reações de hipersensibilidade podem ser avaliadas por meio de testes cutâneos, intradérmicos ou de proliferação de linfócitos.<sup>93</sup> O teste cutâneo, que é capaz de sinalizar apenas se o indivíduo está sensibilizado ou não, é considerado seguro em crianças, mas pode apresentar uma reação positiva que não é, necessariamente, um indicador de doença clínica, devendo ser considerado com cautela.<sup>104,105</sup>



**Figura 2.** Hiperplasia gengival causada pela hipersensibilidade ao níquel em paciente sob tratamento ortodôntico fixo com braquete convencional. (Fonte: dos próprios autores)

Algumas limitações do exame devem ser levadas em consideração, como a pequena superfície de contato, a grande mobilidade principalmente das crianças mais novas, que pode resultar na perda do material do teste, e a hesitação dos pais para a realização do mesmo.<sup>95</sup> O teste intradérmico pode ser utilizado em caso de reações duvidosas do teste de sensibilidade cutânea, a fim de identificar reações falso-positivas ou confirmar suspeita clínica em pacientes que apresentam dermatite de contato ao níquel. A vantagem do exame é que, ao contrário do teste de contato, este pode revelar o grau de sensibilidade com diferentes titulações. Mesmo assim, esse teste quase nunca é utilizado na prática clínica.<sup>106,107</sup>

O ensaio de proliferação de linfócitos é outro exame que também pode ser utilizado para diagnóstico de alergia ao níquel. Em pacientes sensibilizados, especialmente os que apresentam lesões ativas, o teste apresenta uma proliferação das células T específicas maior do que nos indivíduos sem a doença.<sup>108-110</sup> Como tratamento, aconselha-se a remoção dos aparelhos extrabuciais ou intrabuciais que contenham níquel após o desenvolvimento de sinais dérmicos ou mucosos na forma de erupções cutâneas, inchaço ou hiperplasia. Para esses pacientes, devem ser consideradas algumas alternativas como a utilização de acessórios ortodônticos que contenham uma menor quantidade de níquel na sua composição ou que sejam livres de níquel (*nickel-free*), tais como os braquetes cerâmicos, de policarbonato, titânio ou até mesmo os banhados a ouro.<sup>16,102,110,111</sup>

A inclusão de ferro na dieta pode ser indicada para as pessoas alérgicas ao níquel. Isso porque, no organismo humano, o níquel e o ferro usam o mesmo sistema de transporte para atravessar a mucosa intestinal. Sendo assim, com o aumento da disponibilidade de ferro, este será transportado e o níquel será excluído.<sup>77</sup>

A administração de substâncias à base de cortisona pode ser indicada para suprimir a hipersensibilidade. No entanto, o uso desses medicamentos tem mostrado alguns efeitos adversos durante processo de movimentação ortodôntica, reduzindo a taxa de movimentação dentária e, portanto, fazendo com que essa administração deva ser evitada se os sintomas não forem graves.<sup>113-116</sup>

É essencial que o cirurgião-dentista, procurando garantir um tratamento que seja seguro para os seus pacientes, conheça o comportamento dos materiais que utiliza em sua rotina clínica e entenda a capacidade dos mesmos de afetarem o organismo. Além disso, devido ao fato de os pacientes não apresentarem manifestações clínicas patognomônicas, é importante que se faça um diagnóstico diferencial de lesões fúngicas, estomatite herpética, lesões por trauma mecânico e alergia por outro material em contato com a mucosa oral. Nesse sentido, o presente trabalho pode contribuir e traz importantes questionamentos sobre a identificação de indivíduos sensíveis ao níquel contido nos aparelhos ortodônticos, o que é importante para se estabelecer um correto plano de tratamento e prognóstico.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação em urina de íons níquel e de biomarcadores de proteínas envolvidas nas respostas imunes mediadas por células podem ser úteis no monitoramento da resposta ao tratamento e detecção precoce da hipersensibilidade. Afinal, não existem na literatura atual, trabalhos que tenham avaliado a presença de citocinas envolvidas nas manifestações alérgicas ao níquel induzidas pelos constituintes do aparelho ortodôntico. Os resultados do presente estudo agregam informações relevantes ao que já se sabe sobre os mecanismos imunológicos e alterações sistêmicas nos níveis de níquel envolvidos no processo de hipersensibilidade a esse metal e que, futuramente,

poderá servir para desenvolver estratégias eficientes e seguras para a prevenção e o tratamento dessa doença, além de contribuir para uma conduta adequada durante a terapia ortodôntica dos indivíduos.

#### ABSTRACT

*Nickel is an element responsible for up to 17% of cases of hypersensitivity in patients undergoing orthodontic treatment. Despite being a recurrent concern, there is no consensus on the influence of nickel levels, released from appliances during orthodontic treatment, and the inflammatory immune response capable of causing allergic reactions to the patient. The aim of the present study is to present a review of the literature on the biological and clinical aspects involved in hypersensitivity reactions to nickel during orthodontic treatment. Data collection took place through a bibliographic search, in the following databases: Pubmed, Periodicos Capes, BVS and SciELO, using the descriptors "Corrective Orthodontics", "Delayed Hypersensitivity", and "Nickel". One hundred and sixteen papers published between 1946 and 2019 were selected. Considering that the use of metallic devices is very frequent within orthodontics, the authors discuss the implications of the use of appliances with nickel in the clinical practice of orthodontists. Then, they present one of the main problems caused by the nickel ion: hypersensitivity. Finally, the epidemiological aspects and risk factors of the disease are discussed, how it develops, how it manifests itself, through signs and symptoms, in allergic individuals and how the diagnosis and the best treatment for the reactions are carried out. The results of the present study can help to develop efficient and safe strategies for the prevention and treatment of this condition, in addition to contributing to an adequate conduct during the orthodontic therapy of individuals.*

**KEYWORDS:** *Corrective orthodontics; Nickel; Hypersensitivity*

#### REFERÊNCIAS

1. Wang Y, Liu C, Jian F, McIntyre GT, Millett DT, Hickman J, et al. Initial arch wires used in orthodontic treatment with fixed appliances. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Jul 31;7.
2. Sifakakis I, Eliades T. Adverse reactions to orthodontic materials. *Australian Dental Journal*. 2017;62:20–8.
3. Nalbantgil D, Ulkur F, Kardas G, Culha M. Evaluation of corrosion resistance and surface characteristics of orthodontic wires immersed in different mouthwashes. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2016 Nov 25;27(5):539–49.
4. Tahmasbi S, Sheikh T, Hemmati YB. Ion Release and Galvanic Corrosion of Different Orthodontic Brackets and Wires in Artificial Saliva. *The journal of contemporary dental practice*. 2017 Mar 1;18(3):222–7.
5. Houb-Dine A, Bahije L, Oualalou Y, Benyahia H, Zaoui F. Topographic and chemical surface modifications to metal brackets after a period in the mouth. *International Orthodontics*. 2017;15(3):515–28.
6. Wendl B, Wiltsche H, Lankmayr E, Winsauer H, Walter A, Muchitsch A, et al. Metal release profiles of orthodontic bands, brackets, and wires: an in vitro study. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2017;78:494–503.
7. Mirhashemi A, Jahangiri S, Kharrazifard M. Release of nickel and chromium ions from orthodontic wires following the use of teeth whitening mouthwashes. *Progress in Orthodontics* (2018). 2018;19(4):1–5.
8. Gupta AK, Shukla G, Sharma P, Gupta AK, Kumar A, Gupta D. Evaluation of the Effects of Fluoride Prophylactic Agents on Mechanical Properties of Nickel Titanium Wires using Scanning Electron Microscope. *The journal of contemporary dental practice*. 2018 Mar 1;19(3):283–6.
9. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(7):77–85.
10. Costa MT, Ribeiro-Dias F, Lenza MA. Hipersensibilidade ao níquel em pacientes sob terapia ortodôntica. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2003;26(1):2–11.
11. Pazzini CA, Pereira LJ, Peconick AP, Marques LS, Paiva SM. Nickel allergy: blood and periodontal evaluation after orthodontic treatment. *Acta Odontol Latinoam*. 2016;29(1):42–8.
12. Stolzenberg J. The efficiency of the russell attachment. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*. 1946 Oct 1;32(10):572–82.

13. Dehbi H, Azaroual MF, Zaoui F, Halimi A, Benyahia H. Therapeutic efficacy of self-ligating brackets: A systematic review. *International Orthodontics*. 2017 Sep;15(3):297–311.
14. Pazzini CA, Pereira LJ, Marques LS, Ramos-Jorge J, da Silva TA, Paiva SM. Nickel-free vs conventional braces for patients allergic to nickel: Gingival and blood parameters during and after treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2016;150(6):1014–9.
15. Pazzini CA, Marques SL, Ramos-Jorge ML, Oliveira Júnior G, Pereira JL, Paiva MS. Longitudinal assessment of periodontal status in patients with nickel allergy treated with conventional and nickel-free braces. *Angle Orthodontist*. 2012;82(4):653–7.
16. Amini F, Rakhshan V, Mesgarzadeh N. Effects of long-term fixed orthodontic treatment on salivary nickel and chromium levels: A 1-Year prospective cohort study. *Biological Trace Element Research*. 2012;150(1–3):15–20.
17. Amini F, Harandi S, Mollaei M, Rakhshan V. Effects of fixed orthodontic treatment using conventional versus metal-injection molding brackets on salivary nickel and chromium levels: a double-blind randomized clinical trial. *The European Journal of Orthodontics*. 2014 Oct;37(5):522–30.
18. Gözl L, Knickenberg AC, Keilig L, Reimann S, Papageorgiou SN, Jäger A, et al. Nickel ion concentrations in the saliva of patients treated with self-ligating fixed appliances: a prospective cohort study. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2016 Mar 24;77(2):85–93.
19. Amini F, Rakhshan V, Sadeghi P. Effect of fixed orthodontic therapy on urinary nickel levels: A long-term retrospective cohort study. *Biological Trace Element Research*. 2012;150(1–3):31–6.
20. Menezes LM, Quintão CA, Bolognese AM. Urinary excretion levels of nickel in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2007 May;131(5):635–8.
21. Talic NF, Alnahwi HH, Al-Faraj AS. Nickel and chromium levels in the saliva of a Saudi sample treated with fixed orthodontic appliances. *Saudi Dental Journal*. 2013;25(4):129–33.
22. Veien NK, Borchorst E, Hattel T, Laurberg G. Stomatitis or systemically-induced contact dermatitis from metal wire in orthodontic materials. *Contact dermatitis*. 1994 Apr;30(4):210–3.
23. Al-Waheidi EM. Allergic reaction to nickel orthodontic wires: a case report. *Quintessence international (Berlin, Germany: 1985)*. 1995 Jun;26(6):385–7.
24. Dunlap CL, Vincent SK, Barker BF. Allergic reaction to orthodontic wire: report of case. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 1989 Apr;118(4):449–50.
25. Shutty BG, Scheinman PL. Allergic contact mucositis caused by metal: a covertly located permanent dental retainer. *Contact Dermatitis*. 2018;78(1):88–90.
26. van der Burg C, Bruynzeel D, Vreeburg K, von Blomberg B, Scheper RJ. Hand eczema in hairdressers and nurses: a prospective study. I. Evaluation of atopy and nickel hypersensitivity at the start of apprenticeship. *Contact Dermatitis*. 1986;275–9.
27. Kalimo K, Mattila L, Kautiainen H. Nickel allergy and orthodontic treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2004;18(5):543–5.
28. Marigo M, Nouer DF, Genelhu MCS, Malaquias LCC, Pizzolo VR, Costa ASV, et al. Evaluation of immunologic profile in patients with nickel sensitivity due to use of fixed orthodontic appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2003 Jul;124(1):46–52.
29. Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(7):523–32.
30. Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C, Sebastiani S, De Pità O, Girolomoni G. Human CD25 + Regulatory T Cells Maintain Immune Tolerance to Nickel in Healthy, Nonallergic Individuals. *The Journal of Immunology*. 2003;171(11):5760–8.
31. Balmert SC, Donahue C, Vu JR, Erdos G, Falo LD, Little SR. In vivo induction of regulatory T cells promotes allergen tolerance and suppresses allergic contact dermatitis. *Journal of Controlled Release*. 2017;261(May):223–33.
32. Garra AO, Vieira P, Goldfeld AE, Garra AO, Vieira PL, Vieira P, et al. IL-10 – producing and naturally occurring CD4 + Tregs : limiting collateral damage Find the latest version : Review series IL-10 – producing and naturally occurring CD4 + Tregs : limiting collateral damage. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(10):1372–8.
33. Fujimoto M, Ukichi K, Okamura T, Takada A, Fukushima D, Morimoto M, et al. Splenocyte cytokine profile in mouse with oral mucosa-sensitization and oral-tolerization by NiSO(4). *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 2011;52(2):85–93.
34. Mockers O, Deroze D, Camps J. Cytotoxicity of orthodontic bands, brackets and archwires in vitro. *Dental materials*. 2002 Jun;18(4):311–7.
35. Matasa C. Biomaterials in orthodontics. In: Graber T, Vanarsdall R, editors. *Orthodontics: current principles and techniques*. Saint Louis: Elsevier, Mosby; 2005. p. 305–38.
36. Eliades T, Athanasiou AE. In vivo aging of orthodontic alloys: implications for corrosion potential, nickel release, and biocompatibility. *The Angle orthodontist*. 2002 Jun;72(3):222–37.
37. Znanstveni Rad I, Jurela A, Verzak Ž, Brailo V, Škrinjar I, Sudarević K, et al. Electrolytes in Patients with Metallic and Ceramic Orthodontic Brackets. *Acta stomatol Croat*. 2018;52(1):32–6.
38. Bhasin V, Pustake SJ, Joshi V, Tiwari A, Bhasin M, Punia RS. Assessment of Changes in Nickel and Chromium Levels in the Gingival Crevicular Fluid during Fixed Orthodontic Treatment. *The journal of contemporary dental practice*. 2017 Aug 1;18(8):675–8.
39. Masjedi MK, Jahromi NH, Niknam O, Hormozi E, Rakhshan V. Effects of fixed orthodontic treatment using conventional (two-piece) versus metal injection moulding brackets on hair nickel

- and chromium levels: A double-blind randomized clinical trial. *European Journal of Orthodontics*. 2017;39(1):17–24.
40. Petoumeno E, Kislyuk M, Hoederath H, Keilig L, Bourauel C, Jäger A. Corrosion Susceptibility and Nickel Release of Nickel Titanium Wires during Clinical Application. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2008 Nov 11;69(6):411–23.
  41. Singh DP, Sehgal V, Pradhan KL, Chandna A, Gupta R. Estimation of nickel and chromium in saliva of patients with fixed orthodontic appliances. *World journal of orthodontics*. 2008;9(3):196–202.
  42. Yassaei S, Dadfarnia S, Ahadian H, Moradi F. Nickel and chromium levels in the saliva of patients with fixed orthodontic appliances. *Scientific Innovation*. 2013;14(1):76–81.
  43. Shin J-S, Oh K-T, Hwang C-J. In vitro surface corrosion of stainless steel and NiTi orthodontic appliances. *Australian orthodontic journal*. 2003 Apr;19(1):13–8.
  44. Amini F, Rahimi H, Morad G, Mollaei M. The effect of stress on salivary metal ion content in orthodontic patients. *Biological Trace Element Research*. 2013;155(3):339–43.
  45. Eliades T. Orthodontic material applications over the past century: Evolution of research methods to address clinical queries. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2015 May;147(5):224–31.
  46. Brantley W. Orthodontic Wires. In: Brantley W, Eliades T, editors. *Orthodontic Materials: Scientific and Clinical Aspects*. Stuttgart: Thieme; 2000. p. 78–100.
  47. Eliades T. Passive film growth on titanium alloys: physicochemical and biologic considerations. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1997;12(5):621–7.
  48. Lenza MA. A Relevância Clínica da Hipersensibilidade ao Níquel na Ortodontia. In: Eduardo Sakai, editor. *Nova visão Ortodontia - Ortopedia funcional dos maxilares*. Santos; 2003. p. 745–51.
  49. Kusy RP. Types of corrosion in removable appliances: annotated cases and preventative measures. *Clinical orthodontics and research*. 2000 Nov;3(4):230–9.
  50. Leikin JB, Paloucek FP. *Poisoning and toxicology handbook*. CRC Press/Taylor & Francis Group; 2008. 1331.
  51. Bishara SE, Barrett RD, Selim MI. Biodegradation of orthodontic appliances. Part II. Changes in the blood level of nickel. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1993 Feb;103(2):115–9.
  52. Schriver WR, Shereff RH, Domnitz JM, Swintak EF, Civjan S. Allergic response to stainless steel wire. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1976 Nov;42(5):578–81.
  53. Oshida Y, Sachdeva RC, Miyazaki S. Microanalytical characterization and surface modification of TiNi orthodontic archwires. *Bio-medical materials and engineering*. 1992;2(2):51–69.
  54. Eliades T, Eliades G, Athanasiou AE, Bradley TG. Surface characterization of retrieved NiTi orthodontic archwires. *European journal of orthodontics*. 2000 Jun;22(3):317–26.
  55. Matasa CG. Microbial attack of orthodontic adhesives. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 1995 Aug;108(2):132–41.
  56. Jahanbin A, Shahabi M, Mokhber N, Tavakkolian Ardakani E. Comparison of nickel ion release and corrosion sites among commonly used stainless steel brackets in Iran. *Journal of Mashhad Dental School*. 2009 Jan 1;33(168):17–24.
  57. Chaturvedi TP, Upadhyay SN. An overview of orthodontic material degradation in oral cavity. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*. 2010;21(2):275–84.
  58. Maspero C, Galbiati G, Giannini L, Guenza G, Esposito L, Farronato G. Titanium TSME appliance for patients allergic to nickel. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2018;19(1):67–9.
  59. Pereira MC, Pereira ML, Sousa JP. Histological effects of iron accumulation on mice liver and spleen after administration of a metallic solution. *Biomaterials*. 1999 Nov;20(22):2193–8.
  60. Haynes DR, Crotti TN, Haywood MR. Corrosion of and changes in biological effects of cobalt chrome alloy and 316L stainless steel prosthetic particles with age. *Journal of biomedical materials research*. 2000 Feb;49(2):167–75.
  61. Torgersen S, Moe G, Jonsson R. Immunocompetent cells adjacent to stainless steel and titanium miniplates and screws. *European journal of oral sciences*. 1995 Feb;103(1):46–54.
  62. Wataha IC, Sun ZL, Hanks CT, Fang DN. Effect of Ni ions on expression of intercellular adhesion molecule 1 by endothelial cells. *Journal of biomedical materials research*. 1997 Aug;36(2):145–51.
  63. Gözl L, Bayer S, Keilig L, Jäger A, Stark H, Bourauel C, et al. Possible implications of Ni(II) on oral IL-1 $\beta$ -induced inflammatory processes. *Dental Materials*. 2014 Dec;30(12):1325–35.
  64. Stannard L, Doak SH, Doherty A, Jenkins GJ. Is Nickel Chloride really a Non-Genotoxic Carcinogen? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2017;121:10–5.
  65. Diwan BA, Kasprzak KS, Rice JM. Transplacental carcinogenic effects of nickel (II) acetate in the renal cortex, renal pelvis and adenohypophysis in F344/NCr rats. *Carcinogenesis*. 1992 Aug;13(8):1351–7.
  66. Kasprzak KS, Diwan BA, Konishi N, Misra M, Rice JM. Initiation by nickel acetate and promotion by sodium barbital of renal cortical epithelial tumors in male F344 rats. *Carcinogenesis*. 1990 Apr;11(4):647–52.

67. Das KK, Das SN, Dhundasi SA. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. *The Indian journal of medical research*. 2008 Oct;128(4):412–25.
68. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2010 Dec 22;345(1–2):91–104.
69. Halliwell Barry, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press; 2007. 851.
70. Liang R, Senturker S, Shi X, Bal W, Dizdaroglu M, Kasprzak KS. Effects of Ni (II) and Cu (II) on DNA interaction with the N-terminal sequence of human protamine P2: enhancement of binding and mediation of oxidative DNA strand scission and base damage. *Carcinogenesis*. 1999 May;20(5):893–8.
71. Salnikow K, Su W, Blagosklonny M V, Costa M. Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism. *Cancer research*. 2000 Jul 1;60(13):3375–8.
72. Lloyd DR, Phillips DH. Oxidative DNA damage mediated by copper (II), iron (II) and nickel (II) fenton reactions: evidence for site-specific mechanisms in the formation of double-strand breaks, 8-hydroxydeoxyguanosine and putative intrastrand cross-links. *Mutation research*. 1999 Mar 8;424(1–2):23–36.
73. Lee YW, Broday L, Costa M. Effects of nickel on DNA methyltransferase activity and genomic DNA methylation levels. *Mutation research*. 1998 Jul 31;415(3):213–8.
74. Lee YW, Klein CB, Kargacin B, Salnikow K, Kitahara J, Dowjat K, et al. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Molecular and cellular biology*. 1995 May;15(5):2547–57.
75. Cunningham E. What Role Does Diet Play in the Management of Nickel Allergy? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017 Mar;117(3):500.
76. Sahoo N, Kailasam V, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. In-vivo evaluation of salivary nickel and chromium levels in conventional and self-ligating brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011 Sep;140(3):340–5.
77. Tanaka I, Ishimatsu S, Matsuno K, Kodama Y, Tsuchiya K. Biological half time of deposited nickel oxide aerosol in rat lung by inhalation. *Biological Trace Element Research*. 1985 Nov;8(3):203–10.
78. Rodrigues DF, Marcos E, Goulart A. Patch-test results in children and adolescents: systematic review of a 15-year period. *An Bras Dermatol* 2016;91(1):64–72. 2016;91(1):64–72.
79. Corrêa-Fissmer M, Camila Dalazen C, Piacentini Ferreira B, Pinto Moehlecke Iser B. Assessment of patch test results carried out during ten years in a city in southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):807–12.
80. Goldenberg A, Vassantachart J, Lin EJ, Lampel HP, Jacob SE. Nickel allergy in adults in the US: 1962 to 2015. *Dermatitis*. 2015;26(5):216–23.
81. Ahlström MG, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive – a review. *Contact Dermatitis*. 2017;77(4):193–200.
82. Jacob SE, Goldenberg A, Pelletier JL, Fonacier LS, Usatine R, Silverberg N. Nickel Allergy and Our Children's Health: A Review of Indexed Cases and a View of Future Prevention. *Pediatric Dermatology*. 2015;32(6):779–85.
83. Warshaw EM, Zhang AJ, DeKoven JG, Maibach HI, Belsito D V., Sasseville D, et al. Epidemiology of Nickel Sensitivity: Retrospective Cross-Sectional Analysis of North American Contact Dermatitis Group (NACDG) Data 1994-2014. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Oct;1–33.
84. Gözl L, Papageorgiou SN, Jäger A. Nickel hypersensitivity and orthodontic treatment: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2015;73(1):1–14.
85. Torres F, das Graças M, Melo M, Tosti A. Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2009 Apr 17;2:39–48.
86. Warshaw EM, Aschenbeck KA, DeKoven JG, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Piercing and Metal Sensitivity: Extended Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2007-2014. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*. 2017;28(6):333–41.
87. Mortz CG, Andersen KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact dermatitis*. 1999 Sep;41(3):121–30.
88. Duarte I, Mendonça RF, Korkes KL, Lazzarini R, Hafner M de FS. Nickel, chromium and cobalt: The relevant allergens in allergic contact dermatitis. Comparative study between two periods: 1995-2002 and 2003-2015. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018;93(1):59–62.
89. Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E, Kanerva L, Hensten-Pettersen A. Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 1996 Feb;109(2):148–54.
90. Bass JK, Fine H, Cisneros GJ. Nickel hypersensitivity in the orthodontic patient. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1993 Mar;103(3):280–5.
91. Justiz Vaillant AA, Ramphul K. Hypersensitivity Reactions, Delayed. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2018.
92. Saito M, Arakaki R, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. Molecular Mechanisms of Nickel Allergy. *International Journal of Molecular Sciences Review*. 2016;17(2):1–8.
93. Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P. *Contact Dermatitis*. 4th Edition. Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, editors. Berlin: Springer Berlin Heidelberg New York; 2006.
94. Ricciardi L, Carni2 " A, Loschiavo I G, Gangemji S, Tiganoi V, Arenai E, et al. Systemic nickel allergy: oral desensitization and possible role of cytokines interleukins 2 and 10. *International*



- Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2013;26(1):251–7.
95. Gözl L, Vestewig E, Blankart M, Kraus D, Appel T, Frede S, et al. Differences in human gingival and dermal fibroblasts may contribute to oral-induced tolerance against nickel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Oct;138(4):1202-1205.
  96. Cavalier C, Foussereau J, Gille P, Zissu D. Nickel allergy: tolerance to metallic surface-plated samples in nickel-sensitive humans and guinea pigs. *Contact Dermatitis*. 1988 Nov;19(5):358–61.
  97. Pazzini CA, Pereira LJ, Marques LS, Generoso R, de Oliveira G. Allergy to nickel in orthodontic patients: clinical and histopathologic evaluation. *General dentistry*. 2010;58(1):58–61.
  98. Schultz JC, Connelly E, Glesne L, Warshaw EM. Cutaneous and oral eruption from oral exposure to nickel in dental braces. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*. 2004 Sep;15(3):154–7.
  99. Ehrnrooth M, Kerosuo H. Face and Neck Dermatitis from a Stainless Steel Orthodontic Appliance. *The Angle Orthodontist*. 2009 Nov;79(6):1194–6.
  100. Pazzini CA, Júnior GO, Marques LS, Pereira CV, Pereira LJ. Prevalence of nickel allergy and longitudinal evaluation of periodontal abnormalities in orthodontic allergic patients. *The Angle orthodontist*. 2009 Sep;79(5):922–7.
  101. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E, et al. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2007 Dec;151(2):333–9.
  102. Blanco-Dalmau L, Carrasquillo-Alberty H, Silva-Parra J. A study of nickel allergy. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1984 Jul;52(1):116–9.
  103. Rahilly G, Price N. Current Products and Practice. *Journal of Orthodontics*. 2003 Jun 16;30(2):171–4.
  104. Cronin E. Clinical prediction of patch test results. *Transactions of the St John's Hospital Dermatological Society*. 1972;58(2):153–62.
  105. Clemmensen OJ, Menné T, Kaaber K, Solgaard P. Exposure of nickel and the relevance of nickel sensitivity among hospital cleaners. *Contact Dermatitis*. 1981 Feb;7(1):14–8.
  106. Möller H. Intradermal testing in doubtful cases of contact allergy to metals. *Contact dermatitis*. 1989 Feb;20(2):120–3.
  107. Meneghini C, Angelini G. Intradermal test in contact allergy to metals. *Acta dermato-venereologica Supplementum*. 1979;59(85):123–4.
  108. Cederbrant K, Anderson C, Andersson T, Marcusson-Ståhl M, Hultman P. Cytokine Production, Lymphocyte Proliferation and T-Cell Receptor Vβ Expression in Primary Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures from Nickel-Allergic Individuals. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2003 Dec;132(4):373–9.
  109. Spoerri I, Scherer K, Michel S, Link S, Bircher AJ, Heijnen IAFM. Detection of nickel and palladium contact hypersensitivity by a flow cytometric lymphocyte proliferation test. *Allergy*. 2015 Mar;70(3):323–7.
  110. Sanchez APG, Maruta CW, Sato MN, Ribeiro RL, Zomignan C de A, Nunes RS, et al. Lymphocyte proliferation in nickel sensitive patients. Vol. 80, *An Bras Dermatol*. 2005.
  111. Pantuzo MCG, Zenóbio EG, Marigo H de A, Zenóbio MAF. Hypersensitivity to conventional and to nickel-free orthodontic brackets. *Brazilian oral research*. 2007;21(4):298–302.
  112. Pazzini CA, Marques LS, Pereira LJ, Corrêa-Faria P, Paiva SM. Allergic reactions and nickel-free braces: a systematic review. *Brazilian oral research*. 2011;25(1):85–90.
  113. Bachmann J. New therapeutic possibilities in orthodontics in patients with nickel allergy. *Fortschritte der Kieferorthopädie*. 1987 Dec;48(6):492–503.
  114. Yamane A, Fukui T, Chiba M. In vitro measurement of orthodontic tooth movement in rats given beta-aminopropionitrile or hydrocortisone using a time-lapse videotape recorder. *European journal of orthodontics*. 1997 Feb;19(1):21–8.
  115. Michelogiannakis D, Al-Shammery D, Rossouw PE, Ahmed HB, Akram Z, Romanos GE, et al. Influence of corticosteroid therapy on orthodontic tooth movement: A narrative review of studies in animal-models. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2018 Nov;21(4):216–24.
  116. Abtahi M, Shafae H, Saghravania N, Peel S, Giddon D, Sohrabi K. Effect of corticosteroids on orthodontic tooth movement in a rabbit model. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2014;38(3):285–9.