

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP

MICHELLE MAZZIERO MACEDO

**LONGEVIDADE DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DE DIFERENTES
PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO EM ANIMAIS
INDUZIDOS À HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA**

SÃO PAULO

2025

MICHELLE MAZZIERO MACEDO

**LONGEVIDADE DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DE DIFERENTES
PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO EM ANIMAIS
INDUZIDOS À HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cintia Helena Coury Saraceni.

SÃO PAULO

2025

Macedo, Michelle Mazziro.

Longevidade do efeito antinociceptivo de diferentes protocolos de fotobiomodulação em animais induzidos à hipersensibilidade dentinária / Michelle Mazziro Macedo. - 2025.

15 f. : il. color.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, São Paulo, 2025.

Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cíntia Helena Coury Saraceni.

1. Hipersensibilidade dentinária. 2. Dor. 3. Fotobiomodulação.
4. Neurotransmissor. I. Saraceni, Cíntia Helena Coury (orientadora).
II. Título.

MICHELLE MAZZIERO MACEDO

**LONGEVIDADE DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DE DIFERENTES
PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO EM ANIMAIS
INDUZIDOS À HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Aprovado(a) em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dr(a). Cintia Helena Coury Saraceni
Universidade Paulista - UNIP

Profa. Dr(a). Monica Grazieli Corrêa
Universidade Paulista - UNIP

Profa. Dr(a). Vanessa Arias Pecorari
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

Profa. Dr(a). Ivana Barbosa Suffredini
Universidade Paulista – UNIP

Prof. Dr. Rodrigo Augusto Foganholi Silva
Universidade de Taubaté – UNITAU

Dedico este trabalho aos meus pais Wanderley e Marta e aos meus filhos Laura e João Vitor. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, que me proporcionou conhecimento e sabedoria para chegar até aqui.

À minha família, minha base, meu apoio, meu tudo. Sou grata pela compreensão, pelo amor e cuidado. Em especial aos meus pais, que me incentivaram sempre a continuar estudando e que nunca duvidaram da minha capacidade.

Aos meus filhos, por darem sentido aos meus dias. Sinto que por vocês tudo vale a pena.

Aos queridos mestres, Professora Cíntia Coury Saraceni, Professora Ivana Barbosa Suffredini, Professora Martha Bernardes, por todo apoio, exemplo, estímulo. Por me fazerem amar a docência e querer ser como vocês.

Aos Professores Rodrigo Augusto Foganholi da Silva, Eduardo Bondan e Paulo Ailton que me auxiliaram no processamento das amostras e análises.

À Nathália Bispo Viera de Melo, pela sua educação, gentileza, disponibilidade em me ajudar no laboratório de pesquisa da odontologia.

Aos técnicos do laboratório de pesquisa e Biotério: Wilton e Leonardo. Obrigada por todo apoio e atenção.

Aos amigos da UNIP, Alessandra Sayuri Tuzita e Marcos Vinícius Salvador, pelos 6 anos maravilhosos que passamos juntos nesta jornada de estudos compreendida entre o Mestrado e o Doutorado.

À amiga Sandra Crivello pelo incentivo e torcida.

Aos porteiros e bombeiros que sempre estavam lá mesmo aos finais de semana e feriados para abrir o prédio para que eu pudesse realizar a minha pesquisa.

À CAPES pela bolsa de estudo. Obrigada.

Confia no Senhor de todo o teu coração e não te estribes no teu próprio entendimento. Reconhece-o em todos os teus caminhos, e ele endireitará as tuas veredas.

Provérbios 3:5-6

RESUMO

Objetivos: Este trabalho visou avaliar a longevidade dos efeitos antinociceptivos de diferentes protocolos de fotobiomodulação em animais induzidos à hipersensibilidade dentinária (HD) e a correlação com os níveis de β -endorfina. **Material e Método:** 160 ratos tipos wistar, machos, foram divididos em 8 grupos (n=20): Controle (água), HD (isotônico), L1 (660nm), L2 (880nm), L1L2 (ambos), HDL1, HDL2 e HDL1L2. A HD foi induzida por bebida isotônica durante 35 dias. O protocolo de fotobiomodulação foi: 660 e 880 - 1J, 3,5J/cm², 100mW, 10s, 0,028cm², modo contínuo. O comportamento nociceptivo foi avaliado no baseline e imediato de cada tempo: 0, 2, 7 e 14 dias, por meio de escores (0-3), após jato de água a 4°C no molar inferior direito. Foram eutanasiados cinco animais/grupo/tempo e coletados sangue para a quantificação de β -endorfina e mandíbula para análise da superfície dentinária por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Para o grau de dor, foram realizados testes de McNemar, Kruskal-Wallis e Friedman. Para a quantificação de β -endorfina, testes de normalidade e homocedasticidade, seguido de ANOVA e para correlação, Teste de Spearman. **Resultados:** Os resultados apontaram redução estatisticamente significativa da dor ao longo do tempo em todos os protocolos de irradiação, sem diferença estatística entre eles, com maior redução em 7 e 14 dias (semelhantes entre si) em comparação com 0 e 2 dias (semelhantes entre si). A MEV mostrou exposição tubular nos grupos HD. Houve aumento da concentração de β -endorfina nos grupos irradiados, em todos os tempos e relação negativa moderada entre a sua concentração e o grau de dor. **Conclusões:** Os resultados sugerem que a aplicação da FBM com laser vermelho (660nm), infravermelho (880nm) ou sua associação promoveu efeito antinociceptivo em modelo animal de HD, possivelmente mediado pelo aumento na concentração plasmática de β -endorfina.

Palavras-Chave: Hipersensibilidade Dentinária, Dor, Fotobiomodulação, Neurotransmissor.

ABSTRACT

Objectives: This research aimed to evaluate the longevity of the antinociception from different photobiomodulation protocols in animals that are induced to dental hypersensitivity (DH) and the relation with the β -endorphin levels. **Methods and Materials:** 160 male Wistar rats, were divided in 8 groups (n=20): Control (water), DH (isotonic), L1 (660nm), L2 (880nm), L1L2 (both), DHL1, DHL2 and DHL1L2. The DH was induced by the isotonic drink during the period of 35 days. The photobiomodulation protocol was: 660 and 880 - 1J, 3,5J/cm², 100mW, 10s, 0,028cm², continuously. The nociceptive behavior was evaluated on baseline and immediate in each time, 0, 2, 7 and 14 days, through scores (0-3), after a jet of water at 4°C, on the lower right molar. 5 of the animals/group/time were euthanized and their bloods were collected so the amount of β -endorphin could be evaluated. Their jaw was also extracted, so the dental surface could be analyzed by scanning electron microscopy (MEV). To measure the pain levels, McNemar, Kruskal-Wallis e Friedman tests were done. To quantify the β -endorphin levels, normality and homoscedasticity tests were made, followed by ANOVA, and for correlation, a Spearman Test. **Results:** The results pointed a statistically relevant pain reduction over time in all of the irradiation protocols, with no statistic difference between them, with a bigger reduction during 7 to14 days (similar between them) when compared to 0 to 2 days (similar between them). The MEV showed a tubular exposure on the DH groups. There was an increase on the β -endorphin concentration levels on the irradiated groups, during all its times and moderate negative relation between its pain and concentration levels. **Conclusions:** The results suggest that the PBM application with red laser (660nm), infra-red (880nm) or its association promoted antinociceptive effects on the DH animal model, possibly mediated by the β -endorphin plasmatic concentration increase.

Key-Words: Dental Hypersensitivity, Pain, Photobiomodulation, Neurotransmitter

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	9
2 CONCLUSÃO GERAL	13
REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	14

1 INTRODUÇÃO GERAL

A Hipersensibilidade Dentinária (HD) é uma condição clínica de alta prevalência (3,8-74%) caracterizada por dor aguda, intensa e passageira, envolvendo um ou mais dentes [1]. Nesta condição, a superfície dentinária se apresenta exposta e sujeita à estímulos externos como frio, calor e pressão, resultando em dor [2].

Com uma etiologia multifatorial, a perda de esmalte e exposição da dentina podem ocorrer por erosão, atrição, abrasão, resultantes respectivamente da dieta ácida, estresse oclusal e/ou hábitos parafuncionais, que podem estar associados ou não [3, 4].

A erosão da superfície dentária tem sido cada vez mais prevalente independente da idade. Pode ser extrínseca, causada pela dieta ácida ou intrínseca, causada por refluxo gastro-esofágico levando à perda gradativa do esmalte e expondo o tecido dentinário, o que pode levar à hipersensibilidade dentinária [5, 6].

Independente da origem, a HD é uma condição que afeta a qualidade de vida dos pacientes interferindo nas atividades diárias, nos hábitos alimentares e se não tratada, pode levar ao desenvolvimento da condição de dor dental crônica [7].

A sensibilidade da região facial e dentes tem origem no 5º par de nervos cranianos, o nervo trigêmeo, com fibras nervosas predominantemente sensitivas tipo C e A δ . Já a sensibilidade dentária, está relacionada a um plexo nervoso composto por fibras mielinizadas que juntas desempenham um importante papel na nocicepção [8].

Diversas teorias foram propostas para elucidar o mecanismo biológico da HD. A teoria neural, que sugere a presença das terminações nervosas no interior dos túbulos dentinários respondendo diretamente ao estímulo externo; o próprio odontoblasto atuando como transdutor da dor e a inervação pulpar como receptor da dor onde as terminações nervosas estariam próximas à dentina, transmitindo a informação nociceptiva ao SNC [11][18]. Entretanto, ainda existe uma falta de elucidação completa acerca das vias nociceptivas relacionadas à dor dentinária.

Atualmente, a teoria mais aceita em relação à dor dentária é a Teoria Hidrodinâmica de Brännström, resultante da rápida movimentação do fluido no interior dos túbulos dentinários [9]. A movimentação causaria pressão intrapulpar e resultaria em estimulação de fibras nervosas localizadas na interface polpa/dentina e

consequentemente dor [6]. Assim os estímulos externos são transmitidos através de neurônios dentais aferentes primários (DPA) que inervam a polpa dentária.

Em nível celular, os odontoblastos são as células especializadas responsáveis pela formação, sensibilidade e defesa da dentina. Localizados na interface polpa/dentina, estas células apresentam prolongamentos que se estendem para o interior dos túbulos dentinários e atuam como receptores mecano-sensíveis. Com a movimentação do fluido dentinário ocorre a ativação de canais mecano-sensíveis na superfície do prolongamento odontoblástico, como os canais PIEZO e TRP, e o sinal sensorial é transmitido para o odontoblasto adjacente e para o neurônio sensorial, via sinapse [5].

O neurônio dental aferente primário (DPA) é uma fibra sensorial localizada no gânglio trigeminal com a função de transmissão das informações sensoriais de receptores para outra fibra nervosa. Nela, há diferentes canais receptores que atuam como transdutores moleculares. Um exemplo disso é a presença do TRPM8, um potencial receptor transitório catiônico, o 8º membro da sub-família M (Melastatina) e que atua na transdução térmica do frio. Ele também pode realizar a detecção de mentol em neurônios sensoriais periféricos [10]. Estes canais se apresentam em grande número ao longo da fibra dental aferente primária (DPA) [18]. De acordo com Lou Y *et al.*, 2021, canais TRPM8 foram detectados nas fibras dentais aferentes primárias (DPA) tanto de ratos quanto de humanos. Podem ser detectadas também em odontoblastos e desempenham um importante papel na detecção de estímulos de baixa temperatura na superfície da dentina [18].

Uma vez que o estímulo doloroso é recebido pelos nociceptores, ele é transformado em potencial de ação. Inicia-se assim a transmissão do impulso até a raiz dorsal, localizada na medula espinhal. Na medula, o impulso é modulado, antes de chegar a níveis superiores do Sistema nervoso central (SNC). Por fim, o impulso é integrado e percebido como dor no Cérebro.

O SNC atua modulando a dor através de vias opioidérgicas ou vias descendentes. Uma área específica do cérebro, a área cinzenta periaquedutal (PAG), região que circunda o aqueduto mesencefálico, destaca-se por ser o principal centro do controle endógeno de modulação da dor. Nesta região, os receptores opióides podem ser do tipo MOP, DOP, KOP ou NOP. Estes receptores por sua vez estão ligados à proteína G inibitória. Uma vez ativada, ela desencadeia uma cascata de eventos como fechamento de canais cálcio voltagem dependentes, estímulo do efluxo

de potássio resultando em hiperpolarização do neurônio, redução da excitabilidade neuronal e diminuição da transmissão do impulso nervoso [17].

A ativação dos receptores Mu se dá pela presença de opióides endógenos, como por exemplo, a β -endorfina, amplamente presente no SNC e SN periférico. Após essa ativação, ocorre o efeito antinociceptivo. Assim, espera-se que pacientes que tenham HD apresentem baixos níveis de β -endorfina [20].

Diferentes opções de tratamento para HD estão disponíveis. Na prática clínica, a primeira manobra é identificar as causas e manejá-las a fim de impedir a progressão da doença. As ações podem compreender ajustes e correções das interferências oclusais e hábitos parafuncionais, orientações aos pacientes quanto à dieta e escovação dentária, que podem ajudar de forma imediata na melhora dos sintomas associados [5].

A partir da identificação do fator etiológico, propostas de tratamento devem ser consideradas, entre elas, o uso de pastas dentárias dessensibilizantes com agentes à base de potássio, fosfato de cálcio, aplicação de vernizes, flúor, resina composta, nitratos e laserterapia [6].

Entretanto, a maioria das terapias propostas não resultam em eliminação definitiva da dor. Percebe-se ao longo do tempo alto índice de recidiva.

A fotobiomodulação promovida pela utilização do laser de baixa potência vermelho (600-700nm) e próximo ao infravermelho (700-950nm), tem se apresentado como uma alternativa segura, rápida e de grande potencial terapêutico no tratamento da HD, visto que sua ação acarreta: efeito analgésico, através do bloqueio da despolarização das fibras nervosas e aumento na liberação de β -endorfina; modulação da inflamação, pelo aumento da circulação local e da drenagem linfática, assim como pela biomodulação tecidual, atuando na indução da formação de dentina reacional em resposta às injúrias sofridas pela polpa [6,12,19].

Entretanto, ainda não estão completamente esclarecidas as vias de antinocicepção ativadas pela irradiação. A elucidação da ação da fotobiomodulação sobre receptores e mediadores envolvidos nesse processo nociceptivo seria de grande valia para o estabelecimento de parâmetros eficazes, seguros e duradouro.

Apesar de ser uma opção terapêutica potencialmente efetiva no controle dos sintomas dolorosos da HD, com benefícios imediatos, especialmente nas primeiras 24 horas após o tratamento, pouco se sabe sobre a longevidade dos efeitos

nociceptivos da radiação [13,14,15,16] e ainda, quais são os parâmetros e comprimentos de onda mais eficazes a longo prazo.

Uma revisão recente da literatura apontou a falta de estudos que avaliem a longevidade após diferentes protocolos de tratamento da HD, especialmente da fotobiomodulação [6]. O grande diferencial entre os protocolos apresentados está no tempo de aplicação e número de sessões utilizadas para obtenção destes efeitos. A maioria dos trabalhos com o laser de baixa potência utilizam parâmetros baseados em trabalhos prévios, sendo os comprimentos de onda 660 nm (vermelho) e 880 nm (infravermelho) frequentemente citados na literatura, contudo, sem um protocolo de aplicação definitivo para a fotobiomodulação e eficaz para a resolução da dor [1,6,14,16, 21].

Diante da lacuna na literatura faz-se necessário a elucidação de dois pontos: mecanismo de antinocicepção da fotobiomodulação sobre a HD e longevidade de diferentes protocolos de irradiação, sendo assim, este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos a longo prazo da antinocicepção de diferentes protocolos de fotobiomodulação em modelo animal induzidos à HD e sua correlação com os marcadores biológicos envolvidos no processo de dor.

2 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados do presente estudo sugerem que a aplicação de fotobiomodulação com laser vermelho (660nm), infravermelho (880 nm) ou associação promoveu efeito antinociceptivo em modelo animal de hipersensibilidade dentinária, possivelmente mediado por aumento na concentração plasmática de β -endorfina.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

- [1] Bellal S, Feghali ER, Mahta A, Namachivayam A, Benedicenti S. Efficacy of near infrared dental lasers on dentinal hypersensitivity: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lasers in Med Sci.* 2021; 37(2):733-744.
- [2] Brännström M, Astrom A. The hydrodynamics of the dentine; it's possible relationship to dentinal pain. *Int Dent J.* 1972; 22(2): 219-27.
- [3] Bergamini MR, Bernardi MM, Sufredini IB, Ciaramicoli MT, Kodama RM, Kabadayin F, Saraceni CHC. Dentin hypersensitivity induces anxiety and increases corticosterone serum levels in rats. *Life Sci.* 2014; 98: 96-102.
- [4] Lopes AO, Eduardo CP, Aranha ACC. Evaluation of diferente treatment protocolos for dentin hypersensitivity: na 18-month randomizem clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(5):1023-1030.
- [5] Fu X, Kim HS. Dentin Mechanobiology: Bridging the gap between architecture and function. *Int J Mol Sci.* 2024 May 22;25(11):5642.
- [6] Pion LA, de Matos LLM, Gimenez T, Palma-Dibb RG, Faraoni JJ. Treatment outcome for dentin hypersensitivity with laser therapy: Systematic review and meta-analysis. *Dent Med Probl.* 2023 Jan-Mar;60(1):153-166.
- [7] Liu XX, Tenenbaum HC, Wilder RS, Quock R, Hewlett ER, Ren YF. Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: an evidence-based overview for dental practioners. *BMC Oral Health.* 2020 Aug 6;20(1):220.
- [8] de Oliveira VT, Ferrara-Jr JI, Matiolo HA, Alves AS, Britto LR, Aranha ACC, Dale CS. Involvement of substance P, osteopontin and satellite glial cells on photobiomodulation-induced antinociceptive effect in an experimental model on dentin hypersensitivity. *Lasers Med Sci.* 2021;36(6): 1297-1305.
- [9] Brännström M. A hydrodynamic mechanism in transmission of pain-produced stimuli through the dentine. In D. Anderson (Ed.), *Sensory mechanisms in dentine* (pp. 73-79). Oxford: Pergamon.
- [10] Lee PR, Lee JY, Kim HB, Lee JH, Oh SB. TRPM8 Mediates Hyperosmotic Stimuli-Induced Nociception in Dental Afferents. *J Dent Res.* 2020 Jan;99(1):107-114.
- [11] Chung G, Jung SJ, Oh SB. Cellular and molecular mechanism of dental nociception. *J Dent Res.* 2013; 92(11): 948-955.
- [12] Ortiz MIG, Alencar CM, De Paula BLF, Alves EB, Araújo JLN, Silva CM. Effect of the casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride (CPP-ACPF) and photobiomodulation (PBM) on dental hypersensitivity:A randomized controlled clinical trial. *PLoS ONE.* 2019; 14(2): e0225501.

- [13] Naghsh N, Kachuie M, Kachuie M, Reza B. Evaluation of the effects of 660-nm and 810-nm low-level diode lasers on the treatment of dentin hypersensitivity. *J Lasers Med.* 2020; 11(2): 126-131.
- [14] Kong Y, Lei Y, Li S, Zhang Y, Han J, Hu M. Network meta-analysis of the desensitizing effects of lasers in patients with dentine hypersensitivity. *Clin Oral Investig.* 2019; 24(6): 1917-1828.
- [15] Sgreccia PC, Barbosa RES, Teixeira ND, Garcia FCP. Low-power laser and potassium oxalate gel in the treatment of cervical dentin hypersensitivity- a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(12): 4463-4473.
- [16] Mahdian M, Behboodi S, Ogata Y, Natto ZS. Laser therapy for dentinal hypersensitivity. *Cochranne Database of Systematic Reviews.* 2021; 7(7): CD009434.
- [17] Zubrzycka M, Szemraj J, Janecka A. Effect of tooth pulp and periaqueductal central gray stimulation on the expression of genes encoding the selected neuropeptides and opioid receptors in the mesencephalon, hypothalamus and thalamus in rats. *Brain Res.* 2011; Mar 25(1382):19-28.
- [18] Luo Y, Suttle A, Zhang Q, Wang P, Chen Y. Transient Receptor Potential (TRP) Ion Channels in Orofacial Pain. *Mol Neurobiol.* 2021 Jun;58(6):2836-2850.
- [19] Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAIs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med.* 2007 Dec;39(10):797-802.
- [20] Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 30;22(1):338.
- [21] Machado AC, Viana ÍEL, Farias-Neto AM, Braga MM, de Paula Eduardo C, de Freitas PM, Aranha ACC. Is photobiomodulation (PBM) effective for the treatment of dentin hypersensitivity? A systematic review. *Lasers Med Sci.* 2018 May;33(4):745-753.