

**VICTHOR TEIXEIRA DE OLIVEIRA**

**Envolvimento de substância P, osteopontina e células gliais satélite na analgesia induzida por fotobiomodulação em ratos submetidos a um modelo de hipersensibilidade dentinária**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Biologia Morfofuncional

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Camila Squarzoni Dale

Versão parcial

São Paulo  
2020

## RESUMO

OLIVEIRA, V.T. **Envolvimento de substância P, osteopontina e células gliais satélite na analgesia induzida por fotobiomodulação em ratos submetidos a um modelo de hipersensibilidade dentinária.** 2020. 86 f. Dissertação (Mestrado em Biologia de Sistemas) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

A hipersensibilidade dentinária (HD) é uma condição dolorosa resultante da exposição da dentina. As consequências deletérias variam de um simples desconforto sensorial que pode prejudicar a qualidade de vida do paciente e gerar distúrbios orais e sistêmicos. A terapia de fotobiomodulação (FBM) tem sido amplamente utilizada como tratamento complementar em pacientes com dor orofacial aguda e crônica, principalmente devido aos seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e regenerativos. Aqui avaliamos alguns dos mecanismos moleculares envolvidos no efeito antinociceptivo induzido pela FBM em um modelo experimental de HD em ratos, induzido por exposição crônica à solução isotônica (S.I). Ratos machos Sprague Dawley (250-370 g) foram utilizados ao longo deste estudo. A HD foi induzida por erosão dentária promovida pela ingestão diária de S.I (sabor a limão, pH 2,87) por 45 dias. FBM (vermelho 660 nm ou infravermelho 808 nm) (1J, 3,6 J / cm<sup>2</sup>, 100 mW, 10 s, 0,28 cm<sup>2</sup>) foi usada nos experimentos em frequência contínua. A avaliação nociceptiva demonstrou uma diminuição na sensibilidade a dor de ratos consistente com HD. O tratamento com FBM induziu antinocicepção em todos os períodos avaliados. Esse efeito foi acompanhado por uma diminuição da substância P (SP) (P <0,0001) e proteína glial fibrilar ácida (GFAP) (P <0,0001) no gânglio trigêmeo (TG), bem como aumento do osteopontina (OPN) e diminuição SP no complexo dentino pulpar de maneira significativa. Os dados aqui obtidos reforçam o potencial terapêutico da terapia de FBM no tratamento da HD.

**Palavras-chave:** Hipersensibilidade dentinária. Fotobiomodulação. Substância P. Osteopontina. Células gliais satélite.

## ABSTRACT

OLIVEIRA, V.T. **Envolvimento de substância P, osteopontina e células gliais satélite na analgesia induzida por fotobiomodulação em ratos submetidos a um modelo de hipersensibilidade dentinária.** 2020. 86 f. Dissertação (Mestrado em Biologia de Sistemas) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Dentin hypersensitivity (DH) is a painful condition resulting from dentin exposure. The deleterious consequences range from simple sensory discomfort that, can impair the patient's quality of life as well as to generate oral and systemic disorders. Photobiomodulation therapy (PBM), has been widely used as a complementary treatment in patients with acute and chronic orofacial pain, mainly due to its analgesic, anti-inflammatory and regenerative effects. Herein we evaluated some of the molecular mechanisms involved on PBM-induced antinociceptive effect in an experimental model of DH in rats, induced by chronic exposure to isotonic solution (I.S). Male Sprague Dawley rats (250-370 g) where used throughout this study. DH was induced by dental erosion promoted by daily ingestion of I.S (lemon flavor, pH 2.87) for 45 days. PBM (red 660 nm or infrared 808 nm) (1J, 3.6 J / cm<sup>2</sup>, 100 mW, 10 s, 0.28 cm<sup>2</sup>) was used through the experiments in a continuous frequency. Nociceptive evaluation demonstrated a decrease on pain sensitivity of rats consistent with DH. PBM treatment induced antinociception in all evaluated periods. This effect was accompanied by an decrease of substance P (SP) ( $P<0.0001$ ) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) ( $P<0.0001$ ) on the trigeminal ganglion (TG), as well as increase of osteopontin (OPN) and decrease SP on the dentin pulp complex significantly. Data obtained herein reinforce the therapeutic potential of PBM therapy in the treatment of DH.

**Keywords:** Dentin hypersensitivity. Photobiomodulation. Substance P. Osteopontin. Glial satellite cells.

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 Dor e seus mecanismos**

A dor em geral e a hipersensibilidade dentinária (HD) são especificamente experiências pessoais e complexas sendo impossível compartilhar plenamente com os outros, tornando a quantificação um verdadeiro desafio (BRÖNNIMANN, BEN VE et al., 2019). Os conceitos mais recentes apontam que a experiência dolorosa está associada com dano tecidual ou potencial com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais (WILLIAMS, AMANDA C. DE C.; CRAIG, KENNETH D., 2016), constituindo-se em precoce dispositivo de advertência para proteger o corpo de eventuais injúrias teciduais, além de contribuir na reparação após dano através da indução da hipersensibilidade a estímulos normalmente inócuos, no entanto pode se tornar uma doença quando persiste e é recorrente há mais de três meses, ficando crônica e desprovida de qualquer função biológica. É alicerçada em uma complexa experiência que não envolve somente a transdução de estímulos ambientais nocivos, mas também a análise cognitiva e resposta emocional pelo sistema nervoso central.

A própria reorganização e remodelação estrutural dos mecanismos nociceptivos representam um grande desafio e uma excitante área de avanço na compreensão da dor (JULIUS, DAVID, BASBAUM, ALLAN I., 2001; KUNER, ROHINI; FLOR, HERTA., 2017; WILLIAMS, AMANDA C. DE C.; CRAIG, KENNETH D., 2016). A percepção da dor é subjetiva e é influenciada por muitos fatores. Um estímulo sensorial idêntico pode induzir respostas bastante distintas no mesmo indivíduo sob condições diferentes. Muitos soldados feridos, por exemplo, não sentem dor até que tenham sido removidos do campo de batalha; atletas lesionados com frequência não têm conhecimento da dor até o jogo terminar. Assim, não há um estímulo puramente “doloroso”, um estímulo sensorial que invariavelmente cause percepção de dor em todos os indivíduos (KANDEL, ERIC et al., 2014).

A dor pode ser dividida em categorias distintas, assim compreendidas: fisiológica ou nociceptiva, inflamatória e neuropática. A dor fisiológica tem função de alerta e é um sinal característico dos mecanismos de proteção do organismo contra dano tecidual. A dor inflamatória é gerada pela estimulação inespecífica da inervação sensitiva e pela ação de mediadores químicos liberados durante o processo inflamatório. Já a dor

neuropática se distingue da dor aguda principalmente devido à existência de plasticidade neuronal no processo de percepção de dor, sendo resultante de lesões no sistema nervoso periférico, medula espinal e/ou encéfalo, as quais induzem sensibilização central e periférica, levando a alodinia (dor em resposta a estímulos não lesivos), dor espontânea e hiperalgesia (dor exagerada em resposta a estímulos lesivos) (SCHAIBLE, HANS-GEORG, RICHTER, FRANK., 2004).

Nociceptores são terminações nervosas livres que funcionam como receptores localizados nos tecidos, sendo estes ativados especificamente por estímulos dolorosos. Tal informação é transduzida por eles e, em seguida, transformada em um sinal elétrico, sendo por fim, transmitida da periferia até o sistema nervoso central (SNC) pelos axônios (STEEDS, CHARLOTTE E., 2016).

Existem dois tipos de nociceptores: 1) mecanoreceptores de alto limiar que respondem a deformações mecânicas e 2) nociceptores polimodais, que são sensibilizados pela presença de mediadores químicos produzidos em consequência de uma lesão tecidual. As fibras A- $\delta$  e C são os principais representantes desta última classe de nociceptores. Seus aferentes primários (neurônios de primeira ordem) têm seus corpos celulares localizados na coluna posterior da medula espinal, local este onde ocorre a sinapse com os aferentes secundários (neurônios de segunda ordem). É importante salientar que neste local ocorre também interações complexas entre interneurônios excitatórios e inibitórios e onde os tratos inibitórios descendentes de centros superiores exercem seus efeitos (STEEDS, CHARLOTTE E., 2016).

Os neurônios de segunda ordem ascendem para centros superiores via tratos contralaterais espinotalâmico e espinoreticular (localizados na região anterolateral branca da medula espinal). O tálamo é a área chave no processamento da informação somatossensorial, pois os axônios que viajam ao longo do trato espinotalâmico medial e lateral fazem sinapse com aferentes terciários (neurônios de terceira ordem) para que estes, então, se projetem para áreas primárias e secundárias do córtex somatossensorial, insula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal. Estas áreas exercem funções de suma importância na percepção da dor e também interagem com outras áreas do cérebro (cerebelo e núcleos da base) (STEEDS, CHARLOTTE E., 2016).

A via descendente tem um papel fundamental na modulação da dor, visto que existem duas áreas importantes envolvidas nesse contexto: substância cinzenta periaquedutal (PAG) e núcleo magno da rafe. A PAG recebe informações vindas do tálamo, hipotálamo e córtex, assim como colaterais provenientes do trato espinotalâmico. Os neurônios PAG (também chamados de anti-nociceptores) vão excitar as células do núcleo magno da rafe que, por sua vez, se projetam para bloquear a transmissão da dor pelas células da coluna posterior da medula espinal (STEEDS, CHARLOTTE E., 2016).

A região orofacial compreende a uma variedade de tecidos e estruturas incluindo face, meninges, mucosa oral, dentes e periodonto, periósteo, ossos, articulação temporomandibular (ATM), músculos, ligamentos, fâscias, etc. (CHICHORRO, JULIANA GEREMIAS, PORRECA, FRANK, SESSLE, BARRY, 2017).

A face e a cavidade oral possuem uma grande importância atrelada a funções fisiológicas (mastigação, deglutição, fala e expressão das emoções), bem como as de caráter sensorial (visão, audição, olfato e paladar), justificando assim sua rica inervação e notória representação no SNC. É o local onde desordens de caráter agudo e crônico mais comumente ocorrem, como a disfunção temporomandibular, hipersensibilidade dentinária (HD), dores de cabeça e neuralgia do nervo trigêmeo (SESSLE, BARRY J., 2000; SESSLE, BARRY J., 2011; IWATA, KOICHI ET AL., 2011).

Os tecidos craniofaciais são, quase que exclusivamente, inervados por ramos do nervo trigêmeo (com exceção de algumas áreas supridas por outros nervos cranianos e cervicais) e os seus corpos celulares de suas respectivas fibras aferentes primárias estão predominantemente localizados no interior do gânglio trigeminal (GT) (SESSLE, BARRY J., 2011). Uma vez ocorrida a ativação dos diferentes tipos de terminais aferentes, a resultante desse evento é a geração de uma série de potenciais de ação que são conduzidos até o SNC proporcionando ao indivíduo informações discriminativas sensoriais a respeito da localização, qualidade, intensidade e duração do estímulo (SESSLE, BARRY J., 2011; IWATA, KOICHI ET AL., 2011).

Nos nociceptores são geradas informações dolorosas com características afetivo motivacionais. Estes podem ainda desenvolver um aumento prolongado da excitabilidade após uma lesão tecidual ou inflamação (atividade espontânea), se tornando cada vez passíveis de serem sensibilizados ou até mesmo responderem a estímulos inócuos

(SESSLE, BARRY J., 2011; IWATA, KOICHI et al., 2011), processo este denominado “sensibilização periférica” (CHICHORRO, JULIANA GEREMIAS, PORRECA, FRANK, SESSLE, BARRY, 2017).

Juntamente a isso ocorre a síntese e liberação de diferentes tipos de mediadores químicos como glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e noradrenalina e neuropeptídios como substância P (SP) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) com ação direta no SNC, acompanhado da expressão de diversos receptores, canais iônicos como canais de sódio e seus fatores transcrição, fator neurotrófico derivado do cérebro, transdução de canais de potenciais receptores transientes (TRPs), bem como o aumento da atividade das células gliais satélite (CGS). Todas essas alterações bioquímicas, seja em condições inflamatórias ou neuropáticas, se manifestam nos corpos celulares do GT e fibras aferentes (SESSLE, BARRY J., 2011; CHICHORRO, JULIANA GEREMIAS, PORRECA, FRANK, SESSLE, BARRY, 2017; IWATA, KOICHI et al., 2011; SIQUEIRA, S. R. D. T. et al., 2009; LULZ, ANA PAULA et al., 2015; TANAKA, BRIAN S. et al., 2016; XU, WENHUA et al., 2016).

As fibras aferentes primárias (especialmente as fibras A- $\delta$  e C) do nervo trigêmeo se projetam desde a polpa dentária (SACERDOTE, PAOLA; LEVRINI, LUCA., 2012) via corpos celulares neurais para o GT, em seguida até o tronco encefálico, mais precisamente no complexo nuclear sensorial do tronco encefálico (CNSTE), local onde transmissões sinápticas com neurônios de segunda ordem acontecem. O CNSTE é subdividido em núcleo sensorial principal e espinal, sendo este último compreendido em três subnúcleos: 1) subnúcleo oral, 2) subnúcleo interpolar e 3) subnúcleo caudal (SESSLE, BARRY J., 2000; DUBNER, RONALD; BENNETT, GARY J., 1983). Este último merece uma atenção especial, uma vez que toda esta circuitaria aferente do nervo trigêmeo, já citada, que pode ser sensibilizada por estímulos de natureza termal inócua ou nociva tem seus corpos celulares localizados predominantemente nele ou em adjacências no corno da raiz dorsal da medular (CRDM) nas regiões cervicais C1 e C2. Comumente faz a analogia desse subnúcleo com o CRDM, em função dessas duas regiões possuírem similaridades fisiológicas e morfológicas (SESSLE, BARRY J., 2000; SESSLE, BARRY J., 2011; IWATA, KOICHI ET AL., 2011; DUBNER, RONALD; BENNETT, GARY J., 1983).

Uma ampla gama de mediadores inflamatórios é produzida por diferentes tipos de células em resposta à lesão tecidual, e esses mediadores desempenham papéis diferentes na modulação da sensibilidade à dor (COUTAUX, ANNE et al., 2005). Os mediadores inflamatórios liberados atuam sobre os receptores específicos expressos no neurônio sensorial nociceptivo e resultam na produção de segundos mensageiros e na ativação de proteínas quinase e das fosfolipases. Os segundos mensageiros regulam a atividade de muitos receptores e canais iônicos, levando à sensibilização periférica. Os canais iônicos abrem em resposta a estímulos nocivos iniciando e propagando potenciais de ação nos neurônios sensoriais (HUCHO, TIM; LEVINE, JON D., 2007). Os neuropeptídeos são hoje considerados determinantes principais do processo inflamatório nos tecidos periféricos, um fenômeno também conhecido como inflamação neurogênica (RICHARDSON, JENNELLE DURNETT; VASKO, MICHAEL R., 2002). Evidências crescentes também estão apoiando o papel dos neuropeptídeos nos mecanismos moleculares subjacentes à dor dentária (CAVIEDES-BUCHELI, JAVIER et al., 2008).

Também de importância clínica é a multiplicidade de mediadores químicos periféricos, receptores, canais iônicos e processos intracelulares envolvidos na ativação ou sensibilização dos aferentes nociceptivos. Estes representam alvos potenciais para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes para controlar a dor. De fato, uma melhor compreensão da nocicepção periférica conduziu ao desenvolvimento de agentes terapêuticos que visam mecanismos específicos. Os exemplos incluem inibidores da ciclo – oxigenase 2 (COX-2), que têm suas principais ações analgésicas e anti-inflamatórias nos tecidos periféricos (por exemplo, na síntese de prostaglandina E2 [PGE2]), reduzindo a inflamação, modulando a excitabilidade aferente nociceptiva e alterando a hiperalgesia associada a alguns estados de dor craniofacial (CHICHORRO, JULIANA GEREMIAS, PORRECA, FRANK, SESSLE, BARRY, 2017).

Acredita-se que a alteração das moléculas incluindo neuropeptídeos, receptores, citocinas e fatores de crescimento em neurônios do GT seja um mecanismo possível que causa um aumento na excitabilidade dos mesmos após a lesão do nervo trigêmeo. Muitos relatos anteriores descreveram o acúmulo de uma variedade de neuropeptídeos, como a SP, CGRP e fatores neurotróficos em neurônios trigeminais após lesão do nervo trigêmeo (WAKISAKA, S. et al. 1987; HARADA, FUMIKO et al. 2003). Por exemplo, a expressão



do receptor purinérgico P2X3 em neurônios GT aumentou num modelo de dor neuropática trigeminal produzido por ligação parcial do nervo infraorbital, e a hipersensibilidade ao calor produzida por ligação parcial nervo infraorbital foi deprimida pelos antagonistas dos receptores purinérgicos (SHINODA, MASAMICHI et al. 2007). O ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) da preprotaquinina que codifica dois neuropeptídeos moduladores da dor bem conhecidos, a SP e a neuroquinina A, aumenta a expressão nos neurônios aferentes primários na zona mandibular no GT após a lesão do nervo trigêmeo (TSUZUKI, KENZO et al., 2003).

A SP é um neuropeptídeo produzido em um subconjunto de células sensoriais com sensibilidade à capsaicina, que estão localizadas no gânglio da raiz dorsal e GT, desempenhando um papel crucial na transmissão de estímulos nocivos na medula espinhal (SEYBOLD, V. S., 2009). Além disso, a estimulação do terminal periférico sensitivo sensível à capsaicina dos neurônios resulta na liberação periférica de vários neuropeptídeos, incluindo SP (MAGGI, CARLO ALBERTO., 1995). Embora seja sabido que outros neuropeptídeos ao lado da SP também estão presentes nos mesmos neurônios sensitivos sensíveis à capsaicina, sendo também pró-inflamatórios, como o CGRP e neuroquinina A-B (COUTAUX, ANNE et al., 2005; SEYBOLD, V. S., 2009). No entanto SP pode ser considerado o peptídeo mais representativo envolvido na inflamação neurogênica e é o que mais recebe atenção de estudiosos em fisiologia e patologia dentária (SACERDOTE, PAOLA, LEVRINI, LUCA., 2012). A SP pertence à mesma família de neuropeptídeos que as neuroquininas (NK) A e B (MAGGI, CARLO ALBERTO., 1995; HARRISON, SELENA, GEPPETTI, PIERANGELO., 2001), sendo codificada pelo gene preprotaquinina A no corpo dos neurônios aferentes primários no gânglio da raiz dorsal e no GT, assim então transportada para os processos centrais e periféricos desses elementos (MAGGI, CARLO ALBERTO., 1995; HARRISON, SELENA, GEPPETTI, PIERANGELO., 2001).

É amplamente aceito que vários fatores podem ativar os nociceptores no local da lesão tecidual (SEYBOLD, V. S., 2009; CHENG, JEN-KUN; JI, RU-RONG., 2008) e induzir a liberação do neuropeptídeo na periferia. A capsaicina, o calor e os prótons ativam o receptor vanilóide 1 (VR1), localizado nas fibras sensoriais de pequeno diâmetro, resultando na abertura de um canal de cátions, aumentando a entrada de cálcio

através desse canal e canais de cálcio ativados pela despolarização induzida por sódio. Estes efeitos aumentam a liberação de SP dos neurônios sensoriais (RICHARDSON, JENNELLE DURNETT, VASKO, MICHAEL R., 2002). Outros compostos não excitam diretamente os neurônios sensoriais, mas os sensibilizam, pois diminuem o limiar de disparo. As prostaglandinas, produzidas no tecido inflamado, ligam-se ao seu receptor nas fibras sensoriais e diminuem os limiares de disparo dos neurônios através do AMPc (AMP cíclico) e da proteína quinase A. Como consequência, eles também aumentam a liberação de SP em resposta à capsaicina, bradicinina e outros estímulos. (RICHARDSON, JENNELLE DURNETT, VASKO, MICHAEL R., 2002).

A SP é abundantemente contida nas fibras que inervam a polpa dentária e a dentina (CAVIEDES-BUCHELI, JAVIER et al., 2008 [A]). A produção e liberação dessa molécula é aumentada com a estimulação nociva, térmica, mecânica e química da polpa dentária, bem como no ligamento periodontal (CAVIEDES-BUCHELI, JAVIER et al., 2008 [A]; CAVIEDES-BUCHELI, JAVIER et al., 2009; CAVIEDES-BUCHELI, JAVIER et al., 2008 [B]; AWAWDEH, LAMA A. et al., 2002). A quantidade de SP liberada por cada fibra sensorial aumenta ainda mais durante os processos inflamatórios, o que sustenta o círculo vicioso subjacente à inflamação (CAVIEDES-BUCHELI, JAVIER et al., 2011; RODD, HELEN D., BOISSONADE, FIONA M., 2000). A liberação de SP e sua posterior ligação com receptores NK que estão acoplados à proteína G específicas, geram efeitos biológicos (HARRISON, SELINA, GEPPETTI, PIERANGELO., 2001). Existem três tipos de receptores de taquicininas, NK1 (neuroquinina 1), NK2 (neuroquinina 2) e NK3 (neuroquinina 3), que exibem preferências pela SP, visto que ela atua primariamente nos receptores NK1 (HARRISON, SELINA, GEPPETTI, PIERANGELO., 2001) e a ativação deste induz diretamente a vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular, permitindo o extravasamento plasmático e desgranulação de mastócitos. Vale ressaltar que estes receptores estão em alta concentração nos tecidos dentários (FRISTAD, I. et al., 2003; PARK, C. K. et al., 2010).

Os grânulos de mastócitos liberam histamina, que por sua vez amplifica os processos vasculares e ativa os nociceptores (MORIARTY, DEREK et al., 2001). Linfócitos, granulócitos e macrófagos têm receptores para SP e essas células podem ser estimuladas para produzir citocinas. Macrófagos estimulados por SP produzem os

mediadores inflamatórios PGE2, tromboxanos, bem como as citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e TNF (fator de necrose tumoral) (HARRISON, SELENA, GEPPETTI, PIERANGELO., 2001). Todos esses eventos moleculares sustentam, em última instância, a síntese e a liberação de uma nova quantidade de SP, perpetuando, assim, um círculo vicioso. Além disso, esses mecanismos não envolvem apenas fibras no local do dano tecidual, mas também se estendem aos tecidos não danificados vizinhos, onde causam hiperalgesia secundária (SACERDOTE, PAOLA, LEVRINI, LUCA., 2012). Portanto, a SP pode ser considerada um importante mediador de inflamação neurogênica e hiperalgesia associada e representa um alvo promissor para terapias que visam controlar a dor e minimizar as consequências deletérias da lesão tecidual (SACERDOTE, PAOLA, LEVRINI, LUCA., 2012).

Os mecanismos envolvidos no processo de mineralização dos vários sistemas biológicos têm sido estudados ao longo de muitos anos. Apesar de todo o progresso alcançado, os eventos que levam ao início da mineralização dos tecidos cuja matriz é composta principalmente por colágeno ainda não são bem compreendidos. A hidroxiapatita é um tipo de apatita biológica que impregna nos tecidos mineralizados, formado cristais que variam de tamanho. Para sua formação é necessária uma fonte de íons cálcio e fosfato no organismo, onde a resultante dessa combinação é denominada fosfato de cálcio, que posteriormente são depositados em sítios de nucleação, para então, a mineração ter continuidade (KATCHBURIAN, EDUARDO, ARANA, VICTOR., 2017).

Até pouco mais da metade da década de 1960, os pesquisadores na área de mineralização trabalhavam com base na ideia de que algum componente da matriz (sobretudo o colágeno, constituinte mais abundante) desempenharia papel fundamental no início da mineralização. Pouca ou nenhuma importância era conferida a uma possível participação das células nesse processo. Somente no final daquela mesma década foi identificada a presença de “fragmentos citoplasmáticos” contendo cristais de mineral na matriz orgânica da cartilagem em calcificação. Essas estruturas arredondadas e envolvidas por uma unidade de membrana, denominadas vesículas da matriz, foram observadas também no osso embrionário e na dentina, sempre contendo cristais de mineral antes do restante da matriz orgânica. São, portanto, os locais em que, primeiro,

são visualizados os cristais no processo de mineralização (KATCHBURIAN, EDUARDO, ARANA, VICTOR., 2017).

As vesículas da matriz se originam nas próprias células produtoras da matriz orgânica, isto é, odontoblastos, osteoblastos e condroblastos. A célula, a princípio, desenvolve na sua superfície espécie de bulbos, que, logo após, destacam-se, tornando as vesículas independentes da matriz. A composição das vesículas da matriz inclui uma série de moléculas, muitas das quais têm relação com o processo de mineralização. As vesículas contêm glicoproteínas, e sua membrana, que apresenta também fosfolípidios ácidos, é associada a proteoglicanos/glicosaminoglicanos. Outra característica da matriz é a existência de fosfatase alcalina, enzima de natureza glicoproteica que libera íons fosfato de moléculas orgânicas ligadas ao fosfato (KATCHBURIAN, EDUARDO, ARANA, VICTOR., 2017). Sua atividade fundamental é carregar para matriz importantes potencialidades celulares, tais como a atividade da fosfatase alcalina e macromoléculas capazes de ligarem ao cálcio. É possível que as mitocôndrias contribuam para o armazenamento de cálcio e/ ou fosfato. Íons cálcio e fosfato se acumulam nas vesículas da matriz, alcançando níveis que levam a precipitação de fosfato de cálcio seguida pela rápida formação de hidroxiapatita sob a forma de pequenas placas muito finas (KATCHBURIAN, EDUARDO, ARANA, VICTOR., 2017).

A dentina é sintetizada pelos odontoblastos, consideradas células pós-mitóticas que são formadas através da divisão e diferenciação de células no ectomesênquima da papila/polpa dentária, estas então, originadas das células da crista neural multipotente. Durante o processo de dentinogênese, os odontoblastos secretam primeiro uma matriz não mineralizada que se encontra entre os corpos celulares e a frente mineralizada. Este tecido não mineralizado, nomeadamente a pré-dentina, torna-se eventualmente a dentina mineralizada após a deposição de minerais de cálcio e fósforo sobre o suporte de fibrilar constituído principalmente por colágeno do tipo I. A dentina formada antes do término da formação das raízes é denominada dentina primária (DP), enquanto a dentina formada após o término da formação das raízes e associada ao processo normal de envelhecimento é designada dentina secundária (DS) (NANCI A., 2003). Dentina terciária (DT) é produzida em reação a estímulos/lesões nocivas externas, como atrito e cárie dentária (NANCI A., 2003; TZIAFAS, D., 2004). Com base no tipo e extensão de

estímulos externos ou lesões, juntamente com as células responsáveis pela formação da DT, a mesma é ainda classificada em dentina reacionária (DRea) e dentina reparadora (DRep). Após estímulos leves, não causando a morte de odontoblastos pré-existentes, a DRea é formada por essas células. Após estímulos severos, seguidos da morte dos odontoblastos pré-existentes, a DRep é produzida por células semelhantes a odontoblastos diferenciadas (NANCI, 2003). Os precursores do odontoblastos podem se diferenciar em células semelhantes a odontoblastos, que produzem uma matriz de DRep (SANGWAN, P. et al., 2013). DRep é uma reconstituição da arquitetura do tecido no local da ferida e desempenha um papel crítico na proteção da vitalidade da polpa e na manutenção de sua função (TÉCLÈS, ODILE et al., 2008).

Além disso, para o colágeno tipo I, os odontoblastos também secretam uma série de proteínas não-colágenas (PNCs) em sua matriz extracelular (MEC) durante o processo de dentinogênese. Essas PNCs promovem e regulam ativamente a mineralização de fibras de colágeno e o crescimento de cristais de hidroxiapatita dentro da pré-dentina quando esse tecido mole é convertido em dentina mineralizada. A Pequena Família de Ligação Integrada, família de Glicoproteínas N-Ligadas (SIBLING) é uma categoria de PNCs, e esta família de moléculas, característica para dentina e osso, inclui proteína 1 da matriz dentinária (P1MD), sialofosfoproteína dentina (DSPP), sialoproteína óssea (SPO) e osteopontina (OPN) (FISHER, L. W. et al., 2001). Os membros dessa família compartilham certas características comuns, como a abundância de aminoácidos ácidos, a presença do motivo Arg-Gly-Asp (RGD) (FISHER, L. W. et al., 2001; QIN, CHUNLIN, BABA, OTTO, BUTLER, W. T., 2004). Numerosos estudos mostraram que esses membros da família SIBLING desempenham papéis essenciais na formação e mineralização da dentina, osso e cimento (QIN, CHUNLIN, BABA, OTTO, BUTLER, W. T., 2004).

Nos tecidos mineralizados, a OPN é encontrada principalmente no osso, cimento e pré dentina (QIN, CHUNLIN, BABA, OTTO, BUTLER, W. T., 2004; SODEK J, GANSS B, MCKEE MD., 2000; MOSES, KYLE D., BUTLER, WILLIAM T., QIN, CHUNLIN., 2006). Após um processo de injúria ao tecido pulpar, frente a ação de um estímulo nocivo, ocorre o processo de dentinogênese, onde os odontoblastos recém-diferenciados secretam moléculas responsáveis pela formação da DRep (YE, LING et al., 2004; SREENATH,

TADURU et al., 2003; ZHU, QINGLIN et al., 2012). A detecção de OPN no DRep indica que as células odontoblastos recém-diferenciados, sob a influência de uma condição traumática, podem estar tentando produzir um tecido duro em um ritmo muito rápido para proteger as células de estímulos externos prejudiciais (XIE, XIAOHUA et al., 2014). Além disso, a presença de OPN no estágio inicial de formação da DMP1 (molécula sinalizadora que promove a diferenciação de células mesenquimais em odontoblastos-recém diferenciados) durante a dentinogênese reparativa (NARAYANAN, KARTHIKEYAN et al., 2001; ALMUSHAYT, A. et al., 2006), sugere que essa proteína pode estar inicialmente envolvidas na regulação da adesão de células tipo odontoblastos recém-diferenciadas à matriz de dentina recém-formada (BELLAHCENE, AKEILA et al., 2000).

Na busca de novas modalidades terapêuticas, compreensão dos mecanismos responsáveis pela geração e manutenção da dor e identificação dos componentes celulares e/ou moleculares intervenientes (MILLSON, DAVID, TEPPER, STEWART. SCHOLZ J, WOOLF CJ., 2003), as células gliais do SNC e mais recentemente as dos gânglios sensitivos, têm-se evidenciado como importantes nestes mecanismos, visto que possuem a habilidade de estabelecer a comunicação com os neurônios e de modular a sua atividade (MCMAHON, STEPHEN B., MALCANGIO, MARZIA., 2009; HANANI, MENACHEM., 2010).

Nos gânglios sensitivos, particularmente no gânglio da raiz dorsal e no GT, as CGS estabelecem uma relação privilegiada com os corpos neuronais que rodeiam (HANANI, MENACHEM., 2005). As interações entre as CGS e os neurônios, e as consequências destas na excitabilidade neuronal, são um dos focos mais recentes de pesquisa na área da dor, sendo que nos últimos dez anos o número de publicações sobre o papel destas células na atividade neuronal tem aumentado exponencialmente (COSTA, FILIPA ALEXANDRA LEITE, MOREIRA NETO, FANI LOURENÇA., 2015). Assim como as células de *Schwann*, as CGS são derivadas das células pluripotentes da crista neural (JESSEN, KRISTJAN R., MIRSKY, RHONA., 2005). Morfologicamente se caracterizam por serem de formato laminar, irregular, geralmente mononucleares e com expansões lamelares e microvilosidades que aumentam a sua área de superfície (PANNESE E., 1981; PANNESE E., 2010). Estas células se dispõem em torno do corpo de cada neurônio e da porção proximal do seu axônio, formando uma bainha em torno de cada corpo

celular. Cada corpo celular rodeado pela sua bainha de CGS forma uma unidade morfológica e funcionalmente distinta (HANANI, MENACHEM., 2005, PANNESE, E. et al., 1991). As CGS de uma bainha estão acopladas, entre si, por junções aderentes e de hiato, e estão separadas da bainha perineural vizinha por tecido conjuntivo (HANANI, M. et al., 2002; PANNESE, E. et al., 1996).

A nível fisiológico, as CGS são consideradas como as células equivalentes no sistema nervoso periférico aos astrócitos do SNC, sendo a investigação das suas características marcada por esta analogia. Partilham com eles propriedades como a regulação da concentração iônica do espaço extracelular e reciclagem de neurotransmissores. São marcadores moleculares de ambas: 1) glutamina sintase (*glutamine synthase*), 2) proteínas da família S100 que participam na regulação do cálcio intracelular e a 3) expressão de proteína glial fibrilar ácida (*glial fibrillary acidic protein*) (GFAP) (6). Eletrofisiologicamente, as CGS exibem um potencial de membrana de repouso altamente negativo, expressam canais de cálcio e de potássio dependentes de voltagem e Kir4.1 (inward rectifying K<sup>+</sup> channels) (CHERKAS, PAVEL S. et al., 2004; ZHANG, HAIJUN et al., 2009). Expressam também inúmeros receptores de moléculas bioativas potencialmente intervenientes em interações com outras células sendo que muitos deles foram, recentemente, implicados na gênese e manutenção da dor crônica, nomeadamente os receptores purinérgicos P2Y (CERUTI, STEFANIA et al., 2008; VILLA, GIOVANNI et al., 2010) e P2X7 (ZHANG, X. et al., 2007), o CGRP (LI, JING, VAUSE, CARRIE V., DURHAM, PAUL L., 2008), SP (TAKEDA, MAMORU, TAKAHASHI, MASAYUKI, MATSUMOTO, SHIGEJI., 2009), citocinas e quimiocinas, como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (DUBOVÝ, PETR et al., 2006) e a interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) (LI, MAN et al., 2005).

Inicialmente, a principal função atribuída ao corpo celular dos neurônios aferentes primários correspondia à sustentação metabólica, garantindo a manutenção dos níveis ótimos de canais iônicos, receptores e proteínas nos terminais centrais e periféricos. Nas últimas décadas, têm sido acumuladas evidências da existência de propriedades morfológicas e fisiológicas que colocaram definitivamente de lado o papel passivo atribuído ao corpo celular na trajetória da informação da periferia para o SNC, sendo uma grande peculiaridade morfológica presença de vários receptores de neurotransmissores

(SHINDER, V., DEVOR, M., 1994). Outros indicadores surgiram em estudos eletrofisiológicos *in vivo*, onde se observou que a excitação dos neurônios do gânglio da raiz dorsal conduzia ao desenvolvimento de potenciais de ação nos neurônios vizinhos, uma propriedade denominada em inglês por “*cross-excitation*”. Esses potenciais foram confirmados em estudos *in vitro*, nos quais a estimulação repetida desses neurônios induzia uma despolarização transitória dos neurônios vizinhos nesse gânglio, provavelmente mediada por mensageiros químicos (AMIR, R., DEVOR, M., 1996, AMIR, R., DEVOR, M., 1999). De acordo com esse pressuposto, foi constatado que em resposta a uma estimulação elétrica ou química ocorre a liberação (HUANG, L.-YM, NEHER, E., 1996) de mediadores químicos difusíveis capazes de alterar a excitabilidade no gânglio sensorial. Exemplos desses mediadores são a SP, a adenosina trifosfato (ATP), o ácido  $\gamma$ -amino-butírico (GABA), o CGRP e o glutamato (ZHANG, X. et al., 2007; LI, JING, VAUSE, CARRIE V., DURHAM, PAUL L., 2008; HUANG, L.-YM, NEHER, E., 1996; GU, YANPING et al., 2010).

Por outro lado, o corpo celular encontra-se completamente envolvido pela bainha de CGS, sugerindo que a influência desses mediadores sobre os neurônios adjacentes seja indireta, envolvendo as CGS (YANPING et al., 2010). O arranjo peculiar das CGS nos gânglios sensoriais garante uma íntima associação do corpo neuronal com as CGS, permitindo que estas células gliais controlem o ambiente perineural, e facilitem a comunicação não sináptica entre estes dois tipos celulares (LI, JING, VAUSE, CARRIE V., DURHAM, PAUL L., 2008; TAKEDA, MAMORU; TAKAHASHI, MASAYUKI; MATSUMOTO, SHIGEJI., 2009; GU, YANPING et al., 2010; SUADICANI, SYLVIA O. et al., 2010). De fato, foi recentemente demonstrada a existência de interações bidirecionais entre os neurônios sensitivos e as CGS (GU, YANPING et al., 2010; SUADICANI, SYLVIA O. et al., 2010). A forma como a comunicação neurônio - CGS se processa, os intervenientes no processo, e as suas repercussões na modulação da informação aferente estão longe de estarem esclarecidos. Todavia, alguns dos potenciais candidatos para mediar esta sinalização parácrina são a SP, o CGRP, as citocinas, as endotelinas, o óxido nítrico (NO) e o ATP (TAKEDA, MAMORU; TAKAHASHI, MASAYUKI; MATSUMOTO, SHIGEJI., 2009).



A lesão nervosa periférica induz a liberação de neurotransmissores, como o CGRP, a SP, a ATP e NO, no ambiente perineural. Estes mediadores ativam as células gliais satélite, através dos respectivos receptores localizados na superfície membrana destas células. Esta ativação induz a liberação de citocinas, como o  $TNF\alpha$  e a  $IL-1\beta$ , que por sua vez podem influenciar a excitabilidade neuronal através dos receptores específicos ( $TNF\alpha$ -RI e  $IL-1RI$ ) (TAKEDA, MAMORU; TAKAHASHI, MASAYUKI; MATSUMOTO, SHIGEJI., 2009).

Em relação a SP, verificou-se aumento da sua liberação, após inflamação orofacial, constituindo o primeiro indício de que este neuropeptídeo desempenha um papel importante na sinalização parácrina, estabelecida no gânglio após a inflamação. (MATSUKA, YOSHIZO et al., 2001; NEUBERT, JOHN K. et al., 2000). Isto foi confirmado posteriormente, após constatarem que o aumento da liberação de SP pelos nociceptores A- $\delta$  e C, foi acompanhado de um aumento da expressão de receptores NK1 nos neurônios não nociceptivos A $\beta$  circundantes (TAKEDA, MAMORU et al., 2005 [A]; TAKEDA, MAMORU et al., 2005 [B]). Para além disto, foi sugerido que este neuropeptídeo pode ativar as CGS através dos receptores NK1, de forma que as CGS respondem com a síntese e liberação de IL1-beta (TAKEDA, MAMORU; TAKAHASHI, MASAYUKI; MATSUMOTO, SHIGEJI., 2009). A expressão de NK1 nas CGS não foi diretamente avaliada, contudo foi demonstrada a expressão do NK1 com elevada afinidade para a SP em astrócitos e micróglia (MARRIOTT, Ian., 2004).

A pesquisa em modelos animais de dor, a maioria realizados em roedores e baseados essencialmente em lesões periféricas por axotomia, inflamação ou constrição, indica que a lesão nervosa não induz apenas modificações nos neurônios, mas também nas CGS do gânglio sensitivo. Tal como as células gliais do SNC, as CGS são ativadas nestas condições. O conceito de ativação está baseado na noção de que, em condições normais, as células gliais são espectadoras do processo nociceptivo, mas após a lesão periférica, reagem exibindo alterações morfológicas e liberando mediadores gliais (MCMAHON, STEPHEN B.; MALCANGIO, MARZIA., 2009). Como o alvo da lesão são os neurônios, as alterações observadas nas CGS são secundárias a alterações neuronais e implicam a ativação de mecanismos de sinalização entre os neurônios e

estas células (COSTA, FILIPA ALEXANDRA LEITE; MOREIRA NETO, FANI LOURENÇA., 2015).

## **1.2 Hipersensibilidade dentinária (HD) - O problema**

A HD é uma condição clínica bastante comum, caracterizada como uma dor intensa e transitória pela exposição da dentina em resposta a estímulos táteis, químicos ou osmóticos (WEST, NICOLA XANIA et al., 2013). É um problema evidentemente persistente na rotina diária dos profissionais da área odontológica, representando um dos seus maiores desafios (ZEOLA, LIVIA FAVARO; SOARES, PAULO VINÍCIUS; CUNHA-CRUZ, JOANA, 2019).

Com relação a sua epidemiologia, a nível global, os valores variam de 1.3% a 92.1% (ZEOLA, LIVIA FAVARO; SOARES, PAULO VINÍCIUS; CUNHA-CRUZ, JOANA, 2019) e no Brasil os números variam de 19.0% (SILVA, MARKELANE SANTANA et al., 2019) a 55% (RAPOSO, FERNANDA et al., 2019). visto que tal heterogeneidade de dados está associada à população rastreada, processo de recrutamento, ao cenário do estudo e aos diferentes critérios de diagnóstico utilizados para a coleta de dados (REES, J. S.; ADDY, M, 2004; WEST, NICOLA XANIA et al., 2013).

Etiologicamente, a HD possui características multifatoriais como por exemplo a recessão gengival (alterações periodontais atróficas, onde a gengiva marginal sofre migração apical, resultando na exposição radicular ao ambiente oral) (BEVENIUS, JOAN; LINDSKOG, SVEN; HULTENBY, KJELL, 1994; JATI, ANA SUZY; FURQUIM, LAURINDO ZANCO; CONSOLARO, ALBERTO, 2016), abrasão (lesão cervical não cariosa caracterizada pelo desgaste da superfície dentária em razão da técnica de escovação inadequada gerando pressão excessiva, assim como o uso de agentes abrasivos) (GOW, ALEX M.; KELLEHER, MARTIN GD, 2003; MILOSEVIC, ALEX., 2017), abfração (lesão na região cervical de um ou mais dentes em forma de cunha afiada em razão do grande esforço oclusal excêntrico com conseqüente flexão da estrutura dentária, fadiga dos cristais de hidroxiapatita e surgimento da lesão) (DE SOUSA, LINDOALDO XAVIER et al., 2018), atrição (desgaste fisiológico da superfície dentária ou restauração causada pelo contato de um dente com o outro durante o processo de mastigação ou para a função) (BARTLETT, DAVID, 2007; CARDOSO, A. C., 2007) e a erosão (processo químico resultante da dissolução do esmalte e dentina por ácidos não derivados de

bactérias, podendo ser origem de origem intrínseca [doença do refluxo gastroesofágico] ou extrínseca [consumo regular de alimentos ácidos e bebidas isotônicas]) (BARBOUR, M. E.; LUSI, ADRIAN, SHELLIS, R. P., 2011).

As bebidas isotônicas são um componente importante da dieta dos atletas. Eles são frequentemente confundidos com “bebidas energéticas”, que possuem uma composição significativamente diferente. Bebidas energéticas contêm estimulantes, como cafeína ou extrato de guaraná, que estimulam o sistema nervoso central. As bebidas isotônicas, por outro lado, fornecem ao corpo humano hidratação, suplementos e minerais adequados, perdidos pela transpiração durante a atividade física. Para os atletas, as diretrizes para o consumo de bebidas esportivas isotônicas estão claramente definidas. Recomenda-se beber pequenas quantidades da bebida antes, durante e após o treinamento (OSTROWSKA, ANETA et al., 2016; RODRIGUEZ, NANCY R.; DIMARCO, NANCY M.; LANGLEY, SUSIE, 2009).

### ***1.3 Fisiologia do complexo dentino-pulpar e mecanismos biomoleculares relacionados***

A polpa dentária é a responsável pelos principais mecanismos fisiológicos que conferem vitalidade ao elemento dental, dentre eles a produção de células ectomesenquimais, os odontoblastos: células especializadas da polpa dentária originárias da crista neural (MAYOR & THEVENEAU, 2013) que migram sob o epitélio bucal e finalmente se diferenciam em células que organizarão e regularão a síntese da matriz dentinária mineralizada (ARANA-CHAVEZ & MASSA, 2004; KAWASHIMA & OKIJI, 2016). Durante a maturação, os odontoblastos exibem mudanças na expressão gênica, adquirindo uma morfologia típica com um corpo e um processo longo (SIMON et al., 2009; BYERS & WESTENBROEK, 2011). Os corpos celulares dos odontoblastos estão localizados no complexo de interface dentina-polpa, onde são organizados em uma paliçada entre os tecidos mineralizados (esmalte e dentina) e o tecido vivo (a polpa) do dente. De fato, os odontoblastos são conectados em seu polo apical (isto é, as zonas que conectam os corpos com os processos) por numerosos complexos juncionais (junções e desmossomo) formando uma barreira seletiva controlando a relação e tráfico entre dentina e polpa e vice-versa em condições fisiológicas e patológicas (SOLÉ-

MAGDALENA, ANTONIO et al., 2018). Os processos de odontoblastos estão contidos nos túbulos dentinários banhados no fluido dentinário (ARANA-CHAVEZ & MASSA, 2004).

A HD é uma condição de hiperalgesia, ou seja, uma sensação desagradável frente à estímulos inócuos, resultante da exposição da dentina que se constitui em um tecido microscopicamente rico em canalículos, que são preenchidos internamente por prolongamentos odontoblásticos, terminações nervosas e conteúdo aquoso. É uma dor breve, aguda e produzida em resposta a estímulos térmicos, químicos, osmóticos, evaporativos e táteis (HOLLAND, GR1 et al., 1997). O mecanismo da HD tem sido objeto de muitas investigações recentes (SABERI, SOGOL et al., 2018), sendo que até o momento destacam-se 3 hipóteses:

**a) Teoria hidrodinâmica:**

Onde se atribui a HD à estimulação nervosa pelo movimento de fluidos dentro dos túbulos dentinários. A sensibilidade dentinária é causada por sua exposição a estímulos mecânicos, químicos ou térmicos (BRÄNNSTRÖM et al., 1979). Quando o esmalte é removido ou lesionado, e os túbulos da dentina abertos, o conteúdo líquido dos túbulos dentinários, os odontoblastos, as fibras terminais do nervo trigêmeo no interior do dente sofrem exposição aos agentes sensibilizadores. Assim, a sensibilidade dentinária resulta da ativação de neurônios sensoriais dentais (isto é, trigeminais) por vários estímulos mecânicos, térmicos ou químicos que afetam o fluido dentinário, o conteúdo dos túbulos dentinários (nervosos e odontoblásticos) e as células da polpa dentária (SOLÉ-MAGDALENA, ANTONIO et al., 2018).

**b) Teoria neural:**

Aborda a comunicação da polpa dental com o gânglio trigêmeo (GT) feita pelas fibras sensitivas pós-ganglionares. Estas fibras são terminações nervosas livres estão amplamente disseminadas no tecido dentinário e pulpar que reagem diretamente à estimulação (PORTO, ISABEL CCM, ANDRADE, ANA KM, MONTES, MARCOS AJR., 2009). Os nervos que entram na polpa dentária consistem em fibras simpáticas sensitivas e pós-ganglionares que surgem dos neurônios trigeminais. Dentro da polpa dentária, eles inervam os vasos sanguíneos, as células pulpares e os odontoblastos através de fibras

que evoluíram a partir do chamado plexo subodontoblástico. Os odontoblastos, tanto na borda da polpa dentinária quanto no interior dos túbulos dentinários, são mantidos por uma densa rede de fibras nervosas sensoriais mielinizadas A-Delta (A $\delta$ ) e C não mielinizadas. Entretanto, a estrutura definitiva dos contatos entre os odontoblastos e o plexo subodontoblástico ainda não foi elucidada (ALLARD, BRUNO et al., 2006).

As fibras A $\delta$  estão localizadas principalmente na borda polpa-dentina e atingem a camada odontoblástica basal, enquanto as fibras C entram nos túbulos dentinários (BYERS, M. R., NARHI, M. V. O., 1999). Um estudo em dentes humanos demonstrou que cerca de 30 - 70% dos processos odontoblásticos estão em contato com as terminações nervosas que entram nos segmentos mais internos dos túbulos dentinários. Esses autores também observaram que cada túbulo dentinário contém uma única fibra nervosa que varia em relação ao processo odontoblástico de adjacência simples a um circundamento (CARDA, C., PEYDRO, A., 2006).

### **c) Teoria do odontoblasto:**

Os odontoblastos possuem um conjunto de canais iônicos mecanosensitivos, termosensitivos e quimiosensitivos, além do potencial transiente de detecção de substâncias ácidas (SOLÉ-MAGDALENA, ANTONIO et al., 2018). (BRÖNNIMANN, BEN VE et al., 2019) destacam a ativação de nociceptores específicos como a superfamília de TRPs, bem como a superfamília de canais iônicos sensíveis a ácidos (ASICs) localizados em fibras A $\delta$  e C.

Os TRPs são proteínas integrais de membrana que funcionam como canais iônicos. Esta superfamília de canais iônicos mostra uma variedade de mecanismos de ativação variando de tensão a mudanças de temperatura (NILIUS, BERND, OWSIANIK, GRZEGORZ, 2011; NILIUS, OWSIANIK, SZALLASI, ARPAD, 2014). ASICs são canais catiônicos seletivos de sódio (Na<sup>+</sup>) que são sensíveis a voltagem que monitoram desvios moderados dos valores fisiológicos do pH extracelular (WALDMANN, RAINER et al., 1997; LINGUEGLIA, ERIC, 2007; LUMPKIN, ELLEN A., CATERINA, MICHAEL J., 2007; BARON, ANNE, LINGUEGLIA, ERIC, 2015), podendo funcionar como mecanossensores e nociceptores (WEMMIE, JOHN A., PRICE, MARGARET P., WELSH, MICHAEL J., 2006; HOLZER, PETER, 2009; SHERWOOD, THOMAS W., FREY, ERIN N., ASKWITH,

CANDICE C., 2012; ZHA, XIANG-MING, 2013; HOLZER, PETER, IZZO, ANGELO A., 2014; OMERBAŠIĆ, DAMIR et al., 2015). É importante salientar que em relação aos neurônios trigeminiais, quase todos os canais iônicos envolvidos em todas as modalidades sensoriais foram detectados nessas células (VANDEWAUW, INE, OWSIANIK, GRZEGORZ, VOETS, THOMAS., 2013), assim como nos odontoblastos (MAGLOIRE, HENRY et al., 2010).

#### **1.4 Diagnóstico e tratamento**

A HD é um problema comum entre a população, sendo uma das principais razões que levam os pacientes a procurarem tratamento odontológico (CHEN, C. L. et al., 2015; YOSHIZAKI, K. T. et al., 2017). A redução da HD está diretamente relacionada com melhora na qualidade de vida (DOUGLAS-DE-OLIVEIRA, DHELFESESON WILLYA et al., 2018). No entanto, um diagnóstico preciso é fundamental para a execução do tratamento de sucesso, visto que a HD tem a dor como sintoma característico de outras condições clínicas (ex: cárie dentária, fratura de esmalte, pulpite irreversível e sensibilidade pós-clareamento dental) (ORCHARDSON, ROBIN; GILLAM, DAVID G., 2006; MIGLANI, SANJAY; AGGARWAL, VIVEK; AHUJA, BHOOMIKA, 2010; MINOUX, MARYLINE; SERFATY, RENE, 2008).

Isto posto, antes de se considerar qualquer tipo de estratégia de tratamento é muito importante o profissional estar atento as evidências científicas na literatura no que diz respeito aos indivíduos pertencentes aos grupos de risco da HD: a) escovadores excessivamente entusiastas, b) pacientes submetidos a tratamento periodontal, c) pacientes que sofrem de bulimia, d) pacientes com xerostomia, e) consumidores de comidas/bebidas ácidas, f) pacientes com recessão gengival e g) fumantes ou que mascam tabaco. Uma vez essa fase negligenciada, o profissional estará colocando todo o tratamento em risco de insucesso (GILLAM, D. G.; ORCHARDSON, R., 2006).

Os agentes dessensibilizantes são classificados quanto ao 1) modo de utilização (caseiro [técnica de fácil execução, indicado para a aplicação em vários dentes] e em consultório [executado apenas por profissionais capacitados e em um número limitado de dentes]) e 2) mecanismo de ação (aqueles que podem interferir na resposta neural

dolorosa vinculada ao estímulo nocivo [cremes dentais contendo sais de potássio, como cloreto de potássio, citrato de potássio e nitrato de potássio] ou aqueles com capacidade de oclusão dos túbulos dentinários bloqueando o fluxo do líquido tubular [fluoreto de sódio a 2%, oxalato de potássio a 98%, vernizes de fluoreto, sistemas adesivos, bioglass, cimento de silicato e proteína da caseína do leite] (ORCHARDSON, ROBIN; GILLAM, DAVID G., 2006; MIGLANI, SANJAY; AGGARWAL, VIVEK; AHUJA, BHOOMIKA, 2010; CUMMINS, DIANE, 2010; MORRIS, M. F.; DAVIS, R. D.; RICHARDSON, B. W., 1999; PILLON, FLÁVIO L.; ROMANI, INGRID G.; SCHMIDT, ÉDINA R., 2004; LEE, YOON; CHUNG, WON-GYUN., 2011; LONE, A. et al., 2002; PORTO, ISABEL CCM; ANDRADE, ANA KM; MONTES, MARCOS AJR., 2009; VOLLENWEIDER, MERET et al., 2007).

### **1.5 Fotobiomodulação (FBM)**

Os *lasers* foram propostos como um complemento às terapias de prevenção convencionais, de maneira que os avanços na tecnologia aumentaram sua aplicação na odontologia e no tratamento da HD (ESTEVEES-OLIVEIRA, M. et al., 2009; RANJAN, RAJEEV et al., 2013). Dois tipos de *lasers* podem ser usados para o tratamento da HD, *lasers* de baixa potência: Hélio-Neônio (He-Ne), diodo e Arseneto de Gálio e Alumínio (GaAlAs), e *lasers* alta potência: Neodímio: Ítrio-alumínio-granada (Nd: YAG), Dióxido de Carbono (CO<sub>2</sub>), Érbio: Ítrio-alumínio-granada (Er: YAG) e Érbio-Cromo: Ítrio-Escândio-Gálio-Granada (Er, Cr: YSGG). Atuam no tratamento da HD através de dois mecanismos: 1) o efeito direto na atividade elétrica das fibras nervosas presentes na polpa dentária dessensibilizando os nervos sensoriais, bloqueando a transmissão de estímulos nocivos dos túbulos dentinários para o sistema nervoso central e 2) a obstrução dos túbulos dentinários por meio do derretimento (*melting*) da estrutura dental (KIMURA, YUICHI et al., 2000; WEST, N. X., 2006). Além disso, a FBM pode estimular o aumento função celular resultando em menos lesão ou inflamação do tecido pulpar após injúrias causadas por estímulos provenientes do meio externo, ou seja, intraoral (KIMURA, YUICHI et al., 2000; TAY, LIDIA YILENG et al., 2009).

É um método alternativo para o controle da dor, uma vez que promove mudanças na transmissão nervosa na polpa dentária ao invés de provocar qualquer tipo de mudança

na estrutura do tecido dentinário, como acontece nos *lasers* de alta potência, pois os mesmos causam aumento de temperatura e derretimento da superfície dentinária. Os mecanismos pelos quais a FBM exerce seus efeitos na redução da dor (desensibilização) é baseado na estimulação das células nervosas, mas especificamente a bomba de sódio e potássio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) (localizada na superfície membranar), interferindo na polaridade da membrana celular pelo aumento da amplitude do potencial de membrana, bloqueando assim, a transmissão do estímulo doloroso (WAKABAYASHI, HAJIME et al., 1993). Além disso, baixa transmissão de energia que ocorre através do esmalte e dentina resulta em uma reação no tecido pulpar promovendo efeitos biomoduladores (MACHADO, ALANA CRISTINA et al., 2018). O aumento do fluxo sanguíneo, redução da dor e inflamação são efeitos da FBM propostos por KARU, TIINA et al. (1989) que podem ser aplicados no contexto da desensibilização na HD.

A primeira lei da fotobiologia afirma que os fótons devem ser absorvidos por alguma molécula (chamada cromóforo) localizada dentro do tecido para ter qualquer efeito biológico (SUTHERLAND, John C., 2002). As mitocôndrias, além de exercer suas fundamentais funções na célula, desempenham um papel crucial no que diz respeito a interação luz-célula, contendo um dos principais cromóforos desencadeadores dos efeitos benéficos da FBM, o citocromo c oxidase (CCO) (PASSARELLA, SALVATORE, KARU, TIINA., 2014). Pesquisas que evidenciam os mecanismos envolvidos nos efeitos da FBM reforçam cada vez mais o envolvimento das mitocôndrias nesse processo, pois as mesmas desempenham um importante papel na produção de energia e metabolismo celular. Elas têm a capacidade de converter moléculas de alimentos em produto energético na forma do que conhecemos como ATP através de um processo denominado de fosforilação oxidativa (HUANG, YING-YING et al., 2009).

Existem muitas linhas de pesquisa mostrando que o CCO atua como um fotoreceptor e transdutor de sinais nas regiões vermelho e infravermelho próximo do espectro de luz (KARU, TIINA I., 2010). A FBM aumenta a disponibilidade de elétrons para a redução do oxigênio molecular no centro catalítico de CCO, aumentando o potencial de membrana mitocondrial e os níveis de ATP (WU, SHEENGNAN et al., 2014). O CCO é o complexo terminal da cadeia respiratória mitocondrial, responsável por cerca



de 90% do consumo de oxigênio nos mamíferos, e é essencial para praticamente toda a produção de energia nas células.

Os melhores resultados alcançados são em virtude dessa energia ser aplicada em níveis celulares, onde além dos efeitos previamente citados, existe também uma ação regenerativa pelo aumento da atividade metabólica das células semelhante a odontoblastos que são estimuladas a produzir uma maior quantidade de dentina terciária obliterando os túbulos dentinário (FERREIRA, ADRIANA NAYME SEGOVIA et al., 2006; LADALARDO, THEREZA CHRISTINNA CELLOS GONÇALVES PINHEIRO et al., 2004). Nesse sentido, foi demonstrado, em um modelo de exposição de polpa de molares de ratos, que a FBM foi capaz induzir a formação de DT, quando comparado com o grupo controle tratado com capeamento pulpar direto com curativo hidróxido de cálcio [Ca (OH) 2] (ARANY, PRAVEEN R. et al., 2014). Neste mesmo estudo (ARANY, PRAVEEN R. et al., 2014) foi também investigada a capacidade da FBM em direcionar a diferenciação de células tronco. Sabe-se que o fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ) tem um importante papel na diferenciação odontoblástica em mamíferos (SLOAN, A. J., SMITH, A. J., 1999; BEGUE-KIRN, CATHERINE et al., 2004).

As células-tronco dentárias humanas possuem alguns marcadores de superfície bem característicos do seu estado pluripotente (CD44, CD90, CD106, CD117), ou seja, estado esse que as possibilitam se diferenciarem em outros grupos celulares, sendo de fundamental importância para o processo de regeneração dentária. Os resultados obtidos demonstraram que a FMB ativou o TGF- $\beta$  nas células-tronco dentárias humanas, de maneira que as mesmas demonstraram uma regulação negativa dos marcadores de pluripotência, além de exibirem um aumento de marcadores de diferenciação de odontoblastos como a P1MD, sialoproteína dentinária (SLD), OPN e fosfatase alcalina (KOBAYASHI, IEYOSHI et al., 2006; CHEN, SHUIBING et al., 2007).

## **7 CONCLUSÕES**

Em suma, os resultados alcançados demonstram que o tratamento com FBM (660 nm e 808 nm) induz antinocicepção em ratos por mecanismos que envolvem diminuição da imunoreatividade de SP, GFAP e aumento da imunoreatividade OPN no modelo experimental de HD sem gerar efeitos adversos. Nossos dados garantem, comprovam e credibilizam a eficiência desta modalidade terapêutica em promover ação bioestimulatória acompanhada de efeitos antiinflamatórios e analgésicos. Efeitos esses indispensáveis, que garantem uma melhor qualidade de vida em pacientes que possuem HD.

## 8 REFERÊNCIAS\*

ALLARD, Bruno et al. Voltage-gated sodium channels confer excitability to human odontoblasts possible role in tooth pain transmission. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 39, p. 29002-29010, 2006.

ALMUSHAYT, A. et al. Dentin matrix protein 1 induces cytodifferentiation of dental pulp stem cells into odontoblasts. **Gene therapy**, v. 13, n. 7, p. 611, 2006.

AMIR, R.; DEVOR, M. Functional cross-excitation between afferent A-and C-neurons in dorsal root ganglia. **Neuroscience**, v. 95, n. 1, p. 189-195, 1999.

AMIR, Ron; DEVOR, Marshall. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. **Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 15, p. 4733-4741, 1996.

ANHESINI, Brunna Haddad et al. Photobiomodulation versus direct restoration in a patient presenting with dentinal hypersensitivity: a 6-month follow-up. **General dentistry**, v. 66, n. 2, p. 69-73, 2018.

ARANA-CHAVEZ, Victor E.; MASSA, Luciana F. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 36, n. 8, p. 1367-1373, 2004.

ARANY, Praveen R. et al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- $\beta$ 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. **Science translational medicine**, v. 6, n. 238, p. 238ra69-238ra69, 2014.

AWAWDEH, Lama A. et al. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth. **European journal of oral sciences**, v. 110, n. 3, p. 185-191, 2002.

BAMINI, Lavanya et al. Influence of anti-inflammatory irrigant on substance P expression for single-visit root canal treatment of teeth with irreversible pulpitis. **Australian Endodontic Journal**, 2019.

BARON, Anne; LINGUEGLIA, Eric. Pharmacology of acid-sensing ion channels- Physiological and therapeutical perspectives. **Neuropharmacology**, v. 94, p. 19-35, 2015.

BARTLETT, David. A new look at erosive tooth wear in elderly people. **The Journal of the American Dental Association**, v. 138, p. S21-S25, 2007.

BEGUE-KIRN, CATHERINE et al. Effects of dentin proteins, transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) and bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on the differentiation of odontoblast in vitro. **International Journal of Developmental Biology**, v. 36, n. 4, p. 491-503, 2004.

BELLAHCENE, Akeila et al. Bone sialoprotein mediates human endothelial cell attachment and migration and promotes angiogenesis. **Circulation research**, v. 86, n. 8, p. 885-891, 2000.

BERGAMINI, Marcelo R. et al. Dentin hypersensitivity induces anxiety and increases corticosterone serum levels in rats. **Life sciences**, v. 98, n. 2, p. 96-102, 2014.

BEVENIUS, Joan; LINDSKOG, Sven; HULTENBY, Kjell. The micromorphology in vivo of the buccocervical region of premolar teeth in young adults: a replica study by scanning electron microscopy. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 52, n. 6, p. 323-334, 1994

BRÄNNSTRÖM, M.; JOHNSON, Gunilla; NORDENVALL, Karl-Johan. Transmission and control of dentinal pain: resin impregnation for the desensitization of dentin. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 99, n. 4, p. 612-618, 1979.

BRÖNNIMANN, Ben VE et al. Dentin hypersensitivity monitored by cold air quantitative sensory testing. **Journal of oral rehabilitation**, v. 46, n. 6, p. 549-555, 2019.

BYERS, M. R.; NARHI, M. V. O. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 10, n. 1, p. 4-39, 1999.

BYERS, Margaret R.; WESTENBROEK, Ruth E. Odontoblasts in developing, mature and ageing rat teeth have multiple phenotypes that variably express all nine voltage-gated sodium channels. **Archives of oral biology**, v. 56, n. 11, p. 1199-1220, 2011.

CARDA, C.; PEYDRO, A. Ultrastructural patterns of human dentinal tubules, odontoblasts processes and nerve fibres. **Tissue and Cell**, v. 38, n. 2, p. 141-150, 2006.

CARDOSO, A. C. Atlas clínica da corrosão do esmalte e da dentina. Ed. **Quintessence**, p. 28, 2007.

CAVIEDES-BUCHELI, Javier et al. Effect of experimentally induced occlusal trauma on substance P expression in human dental pulp and periodontal ligament. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 5, p. 627-630, 2011.

CAVIEDES-BUCHELI, Javier et al. Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. **Journal of endodontics**, v. 34, n. 7, p. 773-788, 2008 [A].

CAVIEDES-BUCHELI, Javier et al. The effect of different vasoconstrictors and local anesthetic solutions on substance P expression in human dental pulp. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 5, p. 631-633, 2009.

CAVIEDES-BUCHELI, Javier et al. The effect of tooth bleaching on substance P expression in human dental pulp. **Journal of Endodontics**, v. 34, n. 12, p. 1462-1465, 2008 [B].

CERUTI, Stefania et al. Purinoceptor-mediated calcium signaling in primary neuron-glia trigeminal cultures. **Cell calcium**, v. 43, n. 6, p. 576-590, 2008.

CHEN, C. L. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of desensitizing agents in dentine tubule occlusion using scanning electron microscopy. **Australian dental journal**, v. 60, n. 1, p. 65-72, 2015.

CHEN, Shuibing et al. Reversine increases the plasticity of lineage-committed mammalian cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 25, p. 10482-10487, 2007.

CHENG, Jen-Kun; JI, Ru-Rong. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. **Neurochemical research**, v. 33, n. 10, p. 1970-1978, 2008.

CHERKAS, Pavel S. et al. The effects of axotomy on neurons and satellite glial cells in mouse trigeminal ganglion. **Pain**, v. 110, n. 1-2, p. 290-298, 2004.

CHICHORRO, Juliana Geremias; PORRECA, Frank; SESSLE, Barry. Mechanisms of craniofacial pain. **Cephalalgia**, v. 37, n. 7, p. 613-626, 2017.

CORONA, Silmara Aparecida Milori et al. Clinical evaluation of low-level laser therapy and fluoride varnish for treating cervical dentinal hypersensitivity. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 30, n. 12, p. 1183-1189, 2003.

COSTA, Filipa Alexandra Leite; MOREIRA NETO, Fani Lourença. Satellite glial cells in sensory ganglia: its role in pain. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 65, n. 1, p. 73-81, 2015.

COUTAUX, Anne et al. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. **Joint Bone Spine**, v. 72, n. 5, p. 359-371, 2005.

CUMMINS, Diane. Recent advances in dentin hypersensitivity: clinically proven treatments for instant and lasting sensitivity relief. **American Journal of Dentistry**, v. 23, p. 3A, 2010.

DE SOUSA, Lindoaldo Xavier et al. Abfração dentária: um enfoque sobre a etiologia e o tratamento restaurador. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 7, n. 2, 2018.

DILSIZ, Alparslan et al. Clinical evaluation of Er: YAG, Nd: YAG, and diode laser therapy for desensitization of teeth with gingival recession. **Photomedicine and laser surgery**, v. 28, n. S2, p. S-11-S-17, 2010.

DOSHI, Shreya; JAIN, Sanjay; HEGDE, Rashmi. Effect of low-level laser therapy in reducing dentinal hypersensitivity and pain following periodontal flap surgery. **Photomedicine and laser surgery**, v. 32, n. 12, p. 700-706, 2014.

DOUGLAS-DE-OLIVEIRA, Dhelfeson Willya et al. Effect of dentin hypersensitivity treatment on oral health related quality of life—A systematic review and meta- analysis. **Journal of dentistry**, v. 71, p. 1-8, 2018.

DUBNER, Ronald; BENNETT, Gary J. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. **Annual review of neuroscience**, v. 6, n. 1, p. 381-418, 1983.

DUVALL, Craig L. et al. Impaired angiogenesis, early callus formation, and late stage remodeling in fracture healing of osteopontin-deficient mice. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, n. 2, p. 286-297, 2007.

DUVAL, Xavier et al. Prévention de l'endocardite infectieuse. **La Presse Médicale**, v. 48, n. 5, p. 556-562, 2019.

EHLEN, Leslie A. et al. Acidic beverages increase the risk of in vitro tooth erosion. **Nutrition Research**, v. 28, n. 5, p. 299-303, 2008.

ESTEVEZ-OLIVEIRA, M. et al. CO2 laser (10.6  $\mu\text{m}$ ) parameters for caries prevention in dental enamel. **Caries research**, v. 43, n. 4, p. 261-268, 2009.

FERREIRA, Adriana Nayme Segovia et al. Effect of GaAIs laser on reactional dentinogenesis induction in human teeth. **Photomedicine and Laser Therapy**, v. 24, n. 3, p. 358-365, 2006.

FISHER, L. W. et al. Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 280, n. 2, p. 460- 465, 2001.

FRISTAD, I. et al. NK1, NK2, NK3 and CGRP1 receptors identified in rat oral soft tissues, and in bone and dental hard tissue cells. **Cell and tissue research**, v. 311, n. 3, p. 383-391, 2003.

GEDALIA, I. et al. The effect of fluoride and strontium application on dentin: in vivo and in vitro studies. **Journal of periodontology**, v. 49, n. 5, p. 269-272, 1978.

GERSCHMAN, JA1; RUBEN, J.; GEBART-EAGLEMONT, J. Low level laser therapy for dentinal tooth hypersensitivity. **Australian Dental Journal**, v. 39, n. 6, p. 353-357, 1994.

GILLAM, D. G.; ORCHARDSON, R. Advances in the treatment of root dentine sensitivity: mechanisms and treatment principles. **Endodontic Topics**, v. 13, n. 1, p. 13-33, 2006.

GOH, Victor; CORBET, Esmonde F.; LEUNG, Wai Keung. Impact of dentine hypersensitivity on oral health-related quality of life in individuals receiving supportive periodontal care. **Journal of clinical periodontology**, v. 43, n. 7, p. 595-602, 2016.

GOW, Alex M.; KELLEHER, Martin GD. Tooth surface floss loss: Unusual interproximal and lingual cervical lesions as a result of bizarre dental flossing. **Dental Update**, v. 30, n. 6, p. 331-336, 2003.

GU, Yanping et al. Neuronal soma–satellite glial cell interactions in sensory ganglia and the participation of purinergic receptors. **Neuron glia biology**, v. 6, n. 1, p. 53-62, 2010.

HAMBLIN, Michael R.; DEMIDOVA, Tatiana N. Mechanisms of low level light therapy. In: **Mechanisms for low-light therapy**. International Society for Optics and Photonics, 2019. p. 614001.

HANANI, M. et al. Glial cell plasticity in sensory ganglia induced by nerve damage. **Neuroscience**, v. 114, n. 2, p. 279-283, 2002.

HANANI, Menachem. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. **Brain research reviews**, v. 48, n. 3, p. 457-476, 2005.

HANANI, Menachem. Satellite glial cells: more than just 'rings around the neuron'. **Neuron glia biology**, v. 6, n. 1, p. 1-2, 2010.

HARADA, Fumiko et al. The involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the regeneration of periodontal Ruffini endings following transection of the inferior alveolar nerve. **Archives of histology and cytology**, v. 66, n. 2, p. 183-194, 2003.

HARRISON, Selena; GEPPETTI, Pierangelo. Substance p. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 33, n. 6, p. 555-576, 2001.

HOJI, T. Effects of soft laser irradiation on dentinal pain. **Gifu Shika Gakkai zasshi= The Journal of Gifu Dental Society**, v. 17, n. 2, p. 534-546, 1990.

HOLLAND, GR1 et al. Guidelines for the design and conduct of clinical trials on dentine hypersensitivity. **Journal of clinical periodontology**, v. 24, n. 11, p. 808-813, 1997.

HOLZER, Peter; IZZO, Angelo A. The pharmacology of TRP channels. **British journal of pharmacology**, v. 171, n. 10, p. 2469-2473, 2014.

HOLZER, Peter. Acid-sensitive ion channels and receptors. In: **Sensory Nerves**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. p. 283-332.

HUANG, L.-YM; NEHER, E. Ca<sup>2+</sup>-dependent exocytosis in the somata of dorsal root ganglion neurons. **Neuron**, v. 17, n. 1, p. 135-145, 1996.

HUANG, Ying-Ying et al. Biphasic dose response in low level light therapy. **Dose-response**, v. 7, n. 4, p. dose-response. 09-027. Hamblin, 2009.

HUCHO, Tim; LEVINE, Jon D. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. **Neuron**, v. 55, n. 3, p. 365-376, 2007.

IWATA, Koichi et al. Physiological mechanisms of neuropathic pain: the orofacial region. In: **International review of neurobiology**. Academic Press, 2011. p. 227-250.

JATI, Ana Suzy; FURQUIM, Laurindo Zanco; CONSOLARO, Alberto. Gingival recession: its causes and types, and the importance of orthodontic treatment. **Dental press journal of orthodontics**, v. 21, n. 3, p. 18-29, 2016.

JESSEN, Kristjan R.; MIRSKY, Rhona. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 9, p. 671, 2005.

JULIUS, David; BASBAUM, Allan I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, n. 6852, p. 203, 2001.

KANDEL, Eric et al. **Princípios de Neurociências-5**. AMGH Editora, 2014.

KARU, Tiina et al. Photobiology of low-power laser effects. **Health phys**, v. 56, n. 5, p. 691-704, 1989.

KARU, Tiina I. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. **IUBMB life**, v. 62, n. 8, p. 607-610, 2010.

KARU, Tiina. Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 3, n. 4, p. 638, 1989.

KATCHBURIAN, Eduardo; ARANA, Victor. Histologia e embriologia oral. In: **Histologia e embriologia oral**. 2017.

KAWASHIMA, Nobuyuki; OKIJI, Takashi. Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. **Congenital anomalies**, v. 56, n. 4, p. 144-153, 2016.

KIM, Syngcuk. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. **Journal of endodontics**, v. 16, n. 2, p. 48-53, 1990.

KIMURA, Yuichi et al. Treatment of dentine hypersensitivity by lasers: a review. **Journal of Clinical Periodontology: Review article**, v. 27, n. 10, p. 715-721, 2000.

KOBAYASHI, Ieyoshi et al. Type II/III Runx2/Cbfa1 is required for tooth germ development. **Bone**, v. 38, n. 6, p. 836-844, 2006.

LADALARDO, Thereza Christinna Cellos Gonçalves Pinheiro et al. Laser therapy in the treatment of dentine hypersensitivity. **Brazilian dental journal**, v. 15, n. 2, p. 144-150, 2004.



LAMPE, MARILYN A. et al. Polyclonal B cell activation by the Eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease. **The Journal of Immunology**, v. 147, n. 9, p. 2902-2906, 1991.

LEE, Yoon; CHUNG, Won-Gyun. Management of dentin hypersensitivity. **J Korean Academy Endodontics**, v. 12, n. 2, p. 12-6, 2011.

LI, Jing; VAUSE, Carrie V.; DURHAM, Paul L. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. **Brain research**, v. 1196, p. 22-32, 2008.

LI, Man et al. Effects of complete Freund's adjuvant on immunohistochemical distribution of IL-1 $\beta$  and IL-1R I in neurons and glia cells of dorsal root ganglion 1. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 26, n. 2, p. 192-198, 2005.

LIAW, Lucy et al. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). **The Journal of clinical investigation**, v. 101, n. 7, p. 1468-1478, 1998.

LINGUEGLIA, Eric. Acid-sensing ion channels in sensory perception. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 24, p. 17325-17329, 2007.

LONE, A. et al. Clinical evaluation of the role of glutardialdehyde in a one-bottle adhesive. **American Journal of Dentistry**, v. 15, n. 5, p. 330-334, 2002.

LOPES, Anely Oliveira; DE PAULA EDUARDO, Carlos; ARANHA, Ana Cecilia Correa. Clinical evaluation of low-power laser and a desensitizing agent on dentin hypersensitivity. **Lasers in medical science**, v. 30, n. 2, p. 823-829, 2015.

LULZ, Ana Paula et al. The role of Nav1. 9 channel in the development of neuropathic orofacial pain associated with trigeminal neuralgia. **Molecular pain**, v. 11, p. s12990-015-0076-4, 2015.

MACHADO, Alana Cristina et al. **Lasers in medical science**, v. 33, n. 4, p. 745-753, 2018.

MAGGI, Carlo Alberto. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. **Progress in neurobiology**, v. 45, n. 1, p. 1-98, 1995.

MAGLOIRE, Henry et al. Topical review. Dental pain and odontoblasts: facts and hypotheses. **Journal of orofacial pain**, v. 24, n. 4, p. 335, 2010.

MARRIOTT, Ian. The role of tachykinins in central nervous system inflammatory responses. **Front Biosci**, v. 9, n. 2153, p. 65, 2004.

MARTINS, D. O. et al. Neurochemical effects of photobiostimulation in the trigeminal ganglion after inferior alveolar nerve injury. **Journal of biological regulators and homeostatic agents**, v. 31, n. 1, p. 147-152, 2017.

MATHEW, Tanya; CASAMASSIMO, Paul S.; HAYES, John R. Relationship between sports drinks and dental erosion in 304 university athletes in Columbus, Ohio, USA. **Caries research**, v. 36, n. 4, p. 281-287, 2002.

MATSUKA, Yoshizo et al. Concurrent release of ATP and substance P within guinea pig trigeminal ganglia in vivo. **Brain research**, v. 915, n. 2, p. 248-255, 2001.

MAYOR, Roberto; THEVENEAU, Eric. The neural crest. **Development**, v. 140, n. 11, p. 2247-2251, 2013.

MCDEVITT, Michael J. et al. Impact of Increased Occlusal Contact, Interleukin-1 Genotype, and Periodontitis Severity on Gingival Crevicular Fluid IL-1 $\beta$  Levels. **Journal of periodontology**, v. 74, n. 9, p. 1302-1307, 2003.

MCMAHON, Stephen B.; MALCANGIO, Marzia. Current challenges in glia-pain biology. **Neuron**, v. 64, n. 1, p. 46-54, 2009.

MIGLANI, Sanjay; AGGARWAL, Vivek; AHUJA, Bhoomika. Dentin hypersensitivity: Recent trends in management. **Journal of conservative dentistry: JCD**, v. 13, n. 4, p. 218, 2010.

MILLSON, David; TEPPER, Stewart. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* 2002; 5 (suppl) 1062–1067. **Headache**, v. 43, n. 6, 2003.

MILOSEVIC, Alex. Abrasion: A common dental problem revisited. **Primary Dental Journal**, v. 6, n. 1, p. 32-36, 2017.

MINOUX, Maryline; SERFATY, Rene. Vital tooth bleaching: Biologic adverse effects—A review. **Quintessence international**, v. 39, n. 8, 2008.

MORIARTY, Derek et al. Potent NK1 antagonism by SR-140333 reduces rat colonic secretory response to immunocyte activation. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 280, n. 4, p. C852-C858, 2001.

MORRIS, M. F.; DAVIS, R. D.; RICHARDSON, B. W. Clinical efficacy of two dentin desensitizing agents. **American journal of dentistry**, v. 12, n. 2, p. 72-76, 1999.

MOSES, Kyle D.; BUTLER, William T.; QIN, Chunlin. Immunohistochemical study of small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins in reactionary dentin of rat molars at different ages. **European journal of oral sciences**, v. 114, n. 3, p. 216-222, 2006.

Nancy A. Dentin-pulp complex. In: Nancy A, editor. Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function, 6th edn. St Louis, USA: Mosby; 2003. p. 192–239.

NARAYANAN, Karthikeyan et al. Differentiation of embryonic mesenchymal cells to odontoblast-like cells by overexpression of dentin matrix protein 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 8, p. 4516-4521, 2001.

NEUBERT, John K. et al. Inflammation-induced changes in primary afferent-evoked release of substance P within trigeminal ganglia in vivo. **Brain research**, v. 871, n. 2, p. 181-191, 2000.

NILIUS, Bernd; OWSIANIK, Grzegorz. The transient receptor potential family of ion channels. **Genome biology**, v. 12, n. 3, p. 218, 2011.

NILIUS, Bernd; SZALLASI, Arpad. Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. **Pharmacological reviews**, v. 66, n. 3, p. 676-814, 2014.

O'CONNOR, Terence M. et al. The role of substance P in inflammatory disease. **Journal of cellular physiology**, v. 201, n. 2, p. 167-180, 2004.

OMERBAŠIĆ, Damir et al. ASICs and mammalian mechanoreceptor function. **Neuropharmacology**, v. 94, p. 80-86, 2015.

ORCHARDSON, Robin; GILLAM, David G. Managing dentin hypersensitivity. **The Journal of the American Dental Association**, v. 137, n. 7, p. 990-998, 2006.

OSTROWSKA, Aneta et al. Evaluation of the erosive potential of selected isotonic drinks: in vitro studies. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 25, n. 6, p. 1313-1319, 2016.

PAGEL, Charles N. et al. Osteopontin, inflammation and myogenesis: influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle. **Journal of cell communication and signaling**, v. 8, n. 2, p. 95-103, 2014.

Pannese E. The satellite cells of the sensory ganglia. **Adv Anat Embryol Cell Biol**. 1981; 65:1-111.

PANNESE, E. et al. Age-related reduction of the satellite cell sheath around spinal ganglion neurons in the rabbit. **Journal of neurocytology**, v. 25, n. 1, p. 137-146, 1996.

PANNESE, E. et al. Clusters of nerve cell bodies enclosed within a common connective tissue envelope in the spinal ganglia of the lizard and rat. **Cell and tissue research**, v. 264, n. 2, p. 209-214, 1991.

PANNESE, Ennio. The structure of the perineuronal sheath of satellite glial cells (SGCs) in sensory ganglia. **Neuron glia biology**, v. 6, n. 1, p. 3-10, 2010.

PASSARELLA, Salvatore; KARU, Tiina. Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 140, p. 344-358, 2014.

PILLON, Flávio L.; ROMANI, Ingrid G.; SCHMIDT, Édina R. Effect of a 3% potassium oxalate topical application on dentinal hypersensitivity after subgingival scaling and root planing. **Journal of periodontology**, v. 75, n. 11, p. 1461-1464, 2004.

PORTO, Isabel CCM; ANDRADE, Ana KM; MONTES, Marcos AJR. Diagnosis and treatment of dentinal hypersensitivity. **Journal of oral science**, v. 51, n. 3, p. 323-332, 2009.

QIN, Chunlin; BABA, Otto; BUTLER, W. T. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 15, n. 3, p. 126-136, 2004.

RANJAN, Rajeev et al. Efficacy of 980 nm diode laser as an adjunct to Snf 2 in the management of dentinal hypersensitivity: A controlled, prospective clinical study. **Journal of Dental Lasers**, v. 7, n. 2, p. 66, 2013.

RAPOSO, Fernanda et al. Prevalence of Hypersensitivity in Teeth Affected by Molar-Incisor Hypomineralization (MIH). **Caries research**, v. 53, n. 4, p. 424-430, 2019.

REES, J. S.; ADDY, M. A cross-sectional study of buccal cervical sensitivity in UK general dental practice and a summary review of prevalence studies. **International journal of dental hygiene**, v. 2, n. 2, p. 64-69, 2004.

RICHARDSON, Jennelle Durnett; VASKO, Michael R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, n. 3, p. 839-845, 2002.

RODD, Helen D.; BOISSONADE, Fiona M. Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience. **European Journal of Oral Sciences**, v. 108, n. 6, p. 467-474, 2000.

RODRIGUEZ, Nancy R.; DIMARCO, Nancy M.; LANGLEY, Susie. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 109, n. 3, p. 509-527, 2009.

SABERI, Sogol et al. Evaluation of Tooth Surface Irradiated With Erbium: Yttrium Aluminum Garnet and Carbon Dioxide Lasers by Atomic Force Microscopy. **Journal of lasers in medical sciences**, v. 9, n. 3, p. 188, 2018.

SACERDOTE, Paola; LEVRINI, Luca. Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. **Mediators of inflammation**, v. 2012, 2012.

SAEKI, Kuniko et al. Strontium effects on root dentin tubule occlusion and nanomechanical properties. **Dental Materials**, v. 32, n. 2, p. 240-251, 2016.

SAITO, K. et al. Osteopontin is essential for type I collagen secretion in reparative dentin. **Journal of dental research**, v. 95, n. 9, p. 1034-1041, 2016.

SANGWAN, P. et al. Tertiary dentinogenesis with calcium hydroxide: a review of proposed mechanisms. **International endodontic journal**, v. 46, n. 1, p. 3-19, 2013.

SCHAIBLE, Hans-Georg; RICHTER, Frank. Pathophysiology of pain. **Langenbeck's archives of surgery**, v. 389, n. 4, p. 237-243, 2004.

SEMEGHINI, Mayara Sgarbi et al. In vitro evaluation of the odontogenic potential of mouse undifferentiated pulp cells. **Brazilian dental journal**, v. 23, n. 4, p. 328-336, 2012.

SESSLE, Barry J. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 11, n. 1, p. 57-91, 2000.

SESSLE, Barry J. Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. In: **International review of neurobiology**. Academic Press, 2011. p. 179-206.

SEYBOLD, V. S. The role of peptides in central sensitization. In: **Sensory Nerves**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. p. 451-491

SHERWOOD, Thomas W.; FREY, Erin N.; ASKWITH, Candice C. Structure and activity of the acid-sensing ion channels. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 303, n. 7, p. C699-C710, 2012.

SHINDER, V.; DEVOR, M. Structural basis of neuron-to-neuron cross-excitation in dorsal root ganglia. **Journal of neurocytology**, v. 23, n. 9, p. 515-531, 1994.

SHINODA, Masamichi et al. P2X3 receptor mediates heat hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. **The Journal of Pain**, v. 8, n. 7, p. 588-597, 2007.

SILVA, Markelane Santana et al. Prevalence and predictive factors of dentin hypersensitivity in Brazilian adolescents. **Journal of clinical periodontology**, v. 46, n. 4, p. 448-456, 2019.

SIMON, S. et al. Molecular characterization of young and mature odontoblasts. **Bone**, v. 45, n. 4, p. 693-703, 2009.

SINGH, RAJESH P. et al. Definition of a specific interaction between the early T lymphocyte activation 1 (Eta-1) protein and murine macrophages in vitro and its effect upon macrophages in vivo. **Journal of Experimental Medicine**, v. 171, n. 6, p. 1931-1942, 1990.

SIQUEIRA, S. R. D. T. et al. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1. 7, Nav1. 3 and Nav1. 8 in trigeminal neuralgia. **Neuroscience**, v. 164, n. 2, p. 573-577, 2009.

SLOAN, A. J.; SMITH, A. J. Stimulation of the dentine–pulp complex of rat incisor teeth by transforming growth factor- $\beta$  isoforms 1–3 in vitro. **Archives of oral biology**, v. 44, n. 2, p. 149-156, 1999.

SLOAN, Alastair J. Biology of the dentin-pulp complex. In: **Stem cell biology and tissue engineering in dental sciences**. Academic Press, 2015. p. 371-378.

Sodek J, Ganss B, Mckee MD. Osteopontin. **Crit Rev Oral Biol Med** 2000; 11:279–303

SODEYAMA, T. et al. Responses of periodontal nerve terminals to experimentally induced occlusal trauma in rat molars: an immunohistochemical study using PGP 9.5 antibody. **Journal of periodontal research**, v. 31, n. 4, p. 235-248, 1996.

SOLÉ-MAGDALENA, Antonio et al. Molecular basis of dental sensitivity: The odontoblasts are multisensory cells and express multifunctional ion channels. **Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger**, v. 215, p. 20-29, 2018.

SREENATH, Taduru et al. Dentin sialophosphoprotein knockout mouse teeth display widened predentin zone and develop defective dentin mineralization similar to human dentinogenesis imperfecta type III. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 27, p. 24874-24880, 2003.

STEEDS, Charlotte E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery (Oxford)**, v. 27, n. 12, p. 507-511, 2009.

SUADICANI, Sylvia O. et al. Bidirectional calcium signaling between satellite glial cells and neurons in cultured mouse trigeminal ganglia. **Neuron glia biology**, v. 6, n. 1, p. 43-51, 2010.

SUTHERLAND, John C. Biological Effects of Polychromatic Light¶. **Photochemistry and photobiology**, v. 76, n. 2, p. 164-170, 2002.

TAKAMORI, Yasuhiko et al. Capacity of dental pulp differentiation in mouse molars as demonstrated by allogenic tooth transplantation. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 56, n. 12, p. 1075-1086, 2008.

TAKEDA, Mamoru et al. Activation of NK1 receptor of trigeminal root ganglion via substance P paracrine mechanism contributes to the mechanical allodynia in the temporomandibular joint inflammation in rats. **Pain**, v. 116, n. 3, p. 375-385, 2005 (B).

TAKEDA, Mamoru et al. Temporomandibular joint inflammation potentiates the excitability of trigeminal root ganglion neurons innervating the facial skin in rats. **Journal of neurophysiology**, v. 93, n. 5, p. 2723-2738, 2005 (A).

TAKEDA, Mamoru; TAKAHASHI, Masayuki; MATSUMOTO, Shigeji. Contribution of the activation of satellite glia in sensory ganglia to pathological pain. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 6, p. 784-792, 2009.

TANAKA, Brian S. et al. A gain-of-function mutation in Nav1. 6 in a case of trigeminal neuralgia. **Molecular Medicine**, v. 22, n. 1, p. 338-348, 2016.

TAY, Lidia Yileng et al. Assessing the effect of a desensitizing agent used before in-office tooth bleaching. **The Journal of the American Dental Association**, v. 140, n. 10, p. 1245- 1251, 2009.

TÉCLÈS, Odile et al. Human tooth culture: a study model for reparative dentinogenesis and direct pulp capping materials biocompatibility. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials**, v. 85, n. 1, p. 180-187, 2008.

TSUZUKI, Kenzo et al. Increase of preprotachykinin mRNA in the uninjured mandibular neurons after rat infraorbital nerve transection. **Neuroscience letters**, v. 345, n. 1, p. 57-60, 2003.

TZIAFAS, D. The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. **Caries research**, v. 38, n. 3, p. 314-320, 2004.

UAESOONTRACHOON, Kitipong et al. Osteopontin deficiency delays inflammatory infiltration and the onset of muscle regeneration in a mouse model of muscle injury. **Disease models & mechanisms**, v. 6, n. 1, p. 197-205, 2013.

VANDEWAUW, Ine; OWSIANIK, Grzegorz; VOETS, Thomas. Systematic and quantitative mRNA expression analysis of TRP channel genes at the single trigeminal and dorsal root ganglion level in mouse. **BMC neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 21, 2013.

VIEIRA, Alessandra Helen Magacho et al. Clinical evaluation of a 3% potassium oxalate gel and a GaAlAs laser for the treatment of dentinal hypersensitivity. **Photomedicine and laser surgery**, v. 27, n. 5, p. 807-812, 2009.

VILLA, Giovanni et al. Expression and contribution of satellite glial cells purinoceptors to pain transmission in sensory ganglia: an update. **Neuron glia biology**, v. 6, n. 1, p. 31-42, 2010.

VIT, Jean-Philippe et al. Satellite glial cells in the trigeminal ganglion as a determinant of orofacial neuropathic pain. **Neuron glia biology**, v. 2, n. 4, p. 247, 2006.

VOLLENWEIDER, Meret et al. Remineralization of human dentin using ultrafine bioactive glass particles. **Acta Biomaterialia**, v. 3, n. 6, p. 936-943, 2007.

WAKABAYASHI, Hajime et al. Effect of irradiation by semiconductor laser on responses evoked in trigeminal caudal neurons by tooth pulp stimulation. **Lasers in surgery and medicine**, v. 13, n. 6, p. 605-610, 1993.

WAKISAKA, S. et al. The distribution and origin of calcitonin gene-related peptide-containing nerve fibres in feline dental pulp. **Histochemistry**, v. 86, n. 6, p. 585-589, 1987.

WALDMANN, Rainer et al. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. **Nature**, v. 386, n. 6621, p. 173, 1997.

WEBER, Georg F.; CANTOR, Harvey. The immunology of Eta-1/osteopontin. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 7, n. 3, p. 241-248, 1996.

WEMMIE, John A.; PRICE, Margaret P.; WELSH, Michael J. Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. **Trends in neurosciences**, v. 29, n. 10, p. 578-586, 2006.

WEST, N. X. Dentine hypersensitivity. In: **Dental Erosion**. Karger Publishers, 2006. p. 173- 189.

WEST, Nicola Xania et al. Prevalence of dentine hypersensitivity and study of associated factors: a European population-based cross-sectional study. **Journal of dentistry**, v. 41, n. 10, p. 841-851, 2013.

WILLIAMS, Amanda C. de C.; CRAIG, Kenneth D. Updating the definition of pain. **Pain**, v. 157, n. 11, p. 2420-2423, 2016.

WU, Shengnan et al. Cancer phototherapy via selective photoinactivation of respiratory chain oxidase to trigger a fatal superoxide anion burst. **Antioxidants & redox signaling**, v. 20, n. 5, p. 733-746, 2014.



XIE, Xiaohua et al. Expression of Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoproteins (SIBLING s) in the reparative dentin of rat molars. **Dental Traumatology**, v. 30, n. 4, p. 285- 295, 2014.

XU, Wenhua et al. Changes in the expression of voltage-gated sodium channels Nav1. 3, Nav1. 7, Nav1. 8, and Nav1. 9 in rat trigeminal ganglia following chronic constriction injury. **Neuroreport**, v. 27, n. 12, p. 929-934, 2016.

YAGHINI, Jaber et al. Evaluation of the effect of low level laser therapy toothbrush in treatment of dentin hypersensitivity. **Journal of lasers in medical sciences**, v. 6, n. 2, p. 85, 2015.

YAMAGUCHI, M. et al. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  in human dental pulp cells. **Inflammation research**, v. 53, n. 5, p. 199-204, 2004.

YE, Ling et al. Deletion of dentin matrix protein-1 leads to a partial failure of maturation of predentin into dentin, hypomineralization, and expanded cavities of pulp and root canal during postnatal tooth development. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 18, p. 19141-19148, 2004.

YOSHIZAKI, K. T. et al. Clinical features and factors associated with non-carious cervical lesions and dentin hypersensitivity. **Journal of oral rehabilitation**, v. 44, n. 2, p. 112-118, 2017.

ZEOLA, Livia Favaro; SOARES, Paulo Vinícius; CUNHA-CRUZ, Joana. Prevalence of dentin hypersensitivity: Systematic review and meta-analysis. **Journal of dentistry**, 2019.

ZHA, Xiang-ming. Acid-sensing ion channels: trafficking and synaptic function. **Molecular brain**, v. 6, n. 1, p. 1, 2013.

ZHANG, Haijun et al. Altered functional properties of satellite glial cells in compressed spinal ganglia. **Glia**, v. 57, n. 15, p. 1588-1599, 2009.

ZHANG, X. et al. Neuronal somatic ATP release triggers neuron–satellite glial cell communication in dorsal root ganglia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 23, p. 9864-9869, 2007.

ZHU, Qinglin et al. Proteolytic processing of dentin sialophosphoprotein (DSPP) is essential to dentinogenesis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 36, p. 30426-30435, 2012.

ZIMMERMANN, Manfred. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain**, v. 16, n. 2, p. 109-110, 1983.

\*De acordo com a ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 14724:  
informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2011