

## INCIDINDO A LUZ-MAIS-BRILHANTE EM DENTES SENSÍVEIS

Já perguntou a si mesmo qual a ligação entre dentes sensíveis e os artefactos romanos enterrados na casa da família de Júlio César? A resposta é do tamanho de oito estádios de futebol e gera uma luz que é mais de mil milhões de vezes mais brilhante do que o sol<sup>1</sup>. Bem-vindo à ciência do Sincrotrão, onde uma notável tecnologia de imagem está a incidir uma luz poderosa sobre os dentes sensíveis – fornecendo uma visão mais profunda sobre como os produtos para a sensibilidade dentária funcionam. E como?

**E**m 2015, os cientistas usaram uma das maiores e mais brilhantes instalações de raios-X do mundo para desvendar a escrita em pergaminhos antigos, enterrados e carbonizados, pela erupção do Vesúvio em 79 DC<sup>2</sup>. Os pergaminhos Herculeanos, escavados numa casa ligada a Júlio César em 1752, foram carbonizados, agora frágeis e impossíveis de ler. No entanto, graças à imagem de raios-X de alta energia numa gigantesca máquina chamada Sincrotrão, textos integrais da chamada "biblioteca invisível" estão prestes a serem vistos por um público moderno<sup>3</sup>. O invisível está a tornar-se visível.

Hoje em dia, essa mesma tecnologia está a ser usada para fazer avançar o nosso conhecimento sobre dentes sensíveis, com resultados igualmente esclarecedores. A luz do Sincrotrão, cem mil milhões de vezes mais brilhante do que os raios-X hospitalares está, pela primeira vez, a permitir que os cientistas olhem profundamente para dentro do dente para verificar como as formulações dentífricas afetam a obliteração dentinária ao longo do tempo. Acreditamos que é uma ciência pioneira, e está a impulsionar uma mudança substancial no conhecimento sobre as pastas dentífricas.

### A problemática

A hipersensibilidade dentinária (HD) é uma condição global. Ainda que um terço da população adulta sofra desta condição, apenas cerca de metade a aborda ativamente<sup>4</sup>. Estes números são ainda mais surpreendentes quando se considera que algo tão simples como a nossa escolha de pasta dentífrica possa ajudar a aliviar a dor. Agora, graças a esta nova investigação pioneira, começamos a ver como, em ainda maior detalhe.

A investigação sobre a HD está em curso há mais de um século, com muito foco na teoria hidrodinâmica, que afirma que o movimento dos fluidos através dos túbulos dentinários é uma causa primária de sensibilidade dentária<sup>5,6</sup>. Estudos têm explorado como as formulações dentífricas podem fazer a obliteração dos túbulos dentinários e bloquear os mesmos na dentina. Isto pode reduzir o fluxo do fluido e, deste modo, evitar que a população dentária seja estimulada. Mas é preciso ver para acreditar.

Nos últimos anos, as técnicas convencionais de imagem, ajudaram-nos a mostrar a profundidade e a durabilidade da obliteração dentinária em dentes após escovagem. Mas, até agora, não fomos capazes de visualizar o impacto que as nossas formulações dentífricas têm sobre a obliteração ao longo do tempo e numa microestrutura como esta. É uma tarefa formidável. Um túbulo tem, afinal, um quinquagésimo do diâmetro de um fio de cabelo e podem existir até 30.000 num dente. Monitorizar o efeito de um dentífrico numa microestrutura tão complexa, beneficia de uma abordagem totalmente nova e de tecnologia de ponta.

Um passo à frente com a GSK Consumer Healthcare, onde a determinação em avançar na ciência da hipersensibilidade dentinária, continua a impulsionar melhorias nas nossas formulações Sensodyne. Essa determinação levou-nos às instalações europeias de radiações Sincrotrão (European Synchrotron Radiation Facility – ESRF) em Grenoble, um dos maiores sincrotrões do mundo, para expandir os limites do que é possível entender na tecnologia das pastas dentífricas.

A Dr<sup>a</sup> Christabel Fowler, Líder de Inovação, R&D em Saúde Oral, na GSK Consumer Healthcare, explica porquê:

“Trabalhamos diariamente para melhorar as nossas formulações, usando o que há de melhor na ciência, para garantir proteção e alívio às pessoas que sofrem de sensibilidade dentária. O nosso trabalho com o Sincrotrão baseia-se nesse objetivo. Queremos estabelecer novas técnicas que nos permitam examinar mais detalhadamente a estrutura dentinária e o modo de ação dos nossos produtos. Se pudermos visualizar melhor, como os nossos den-

tífricos funcionam, será mais fácil para os profissionais de medicina dentária entenderem a ciência por detrás deles, e ajudar os pacientes a escolher uma pasta que os ajude no alívio da dor provocada por dentes sensíveis.”

Sabemos através dos nossos parceiros especialistas, que entender o modo de ação de um dentífrico pode melhorar a consulta ao paciente. A médica dentista Dr<sup>a</sup> Liz Mitrani, com sede em Nova Iorque, diz: “Se eu entender a ciência por detrás de um dentífrico, isso dá-me a confiança para o poder recomendar. Se eu puder visualizar como funciona, e explicar aos pacientes como isso pode resolver os seus problemas, eles têm muito mais probabilidade de aderir ao tratamento.”

Esta é uma grande conquista. E foi isto que nos motivou a ir para o ESRF, para ajudar os médicos dentistas a ver essa ciência com detalhe microscópico.

### Ciência do Sincrotrão

A ESRF é um farol para a ciência de referência, com a luz do Sincrotrão a proporcionar algumas das descobertas mais inovadoras do mundo. Por exemplo, num trabalho vencedor do Prémio Nobel, os cientistas usaram o ESRF para desvendar a estrutura do ribossoma<sup>7</sup>. Sem os ribossomas, não haveria vida. Sem o Sincrotrão, nunca o saberíamos. O ESRF também desempenha um papel importante no desenvolvimento de medicamentos antivirais e na pesquisa de vacinas contra o COVID-19<sup>8</sup>.

Na verdade, as propriedades excepcionais dos raios-X do Sincrotrão estão a ajudar a desvendar os segredos de tudo, desde vírus e órgãos vitais, a bactérias, vidro e pergaminhos Herculeanos. Agora, numa investigação científica que nunca foi feita antes, o ESRF está a incidir a sua luz sobre os dentes, permitindo-nos ver o que acontece dentro dos túbulos em 3D, ao longo do tempo, após a utilização de Sensodyne Repair & Protect Reparação Profunda.

### A que profundidade na dentina?

A ciência da HD avançou com as técnicas convencionais de imagem que mostraram o efeito dos dentífricos em pequenas amostras de túbulos. No entanto, embora técnicas como a Microscopia Eletrónica de Varrimento de Feixe de Iões (FIB-SEM) forneçam resolução ultra-alta, têm um campo reduzido de visualização. Os Sincrotrões podem examinar áreas muito maiores em 3D, em detalhe microscópico e em alta velocidade.

Enquanto os estudos de FIB-SEM podem analisar apenas 30-40 túbulos de cada vez, os Sincrotrões podem varrer milhares em poucos minutos, com um único varrimento. Isso garante uma visão mais representativa do que está a acontecer num dente. Podemos ver a distância percorrida na obliteração e quanto tempo esta permanece.

A maioria das técnicas convencionais são destrutivas: os cientistas têm que cortar amostras para ver o interior, o que significa que cada varrimento requer uma amostra diferente. A técnica do Sincrotrão é não-destrutiva, permitindo estudos de "lapso de tempo" que fazem o varrimento dos mesmos túbulos, uma e outra vez, para mostrar o efeito de um dentífrico na obliteração em diferentes momentos temporais. É uma porta de entrada para imagens 4D, onde a quarta dimensão é o tempo. A técnica tem potencial para transformar o tratamento da hipersensibilidade dentinária.

### Maxilares em 3D

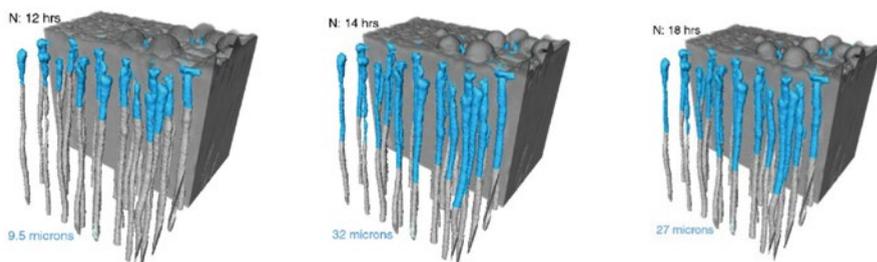
Trabalhamos no desenvolvimento da Sensodyne Repair & Protect, há cerca de uma década e queríamos visualizar o modo de ação de uma nova formulação, re-formulada, que desenvolvemos há quatro anos: Sensodyne Repair & Protect Reparação Profunda. A formulação

contém a tecnologia patenteada NovaMin e fluoreto de sódio, e comprovadamente ajuda a reparar a dentina exposta<sup>9-11</sup>. A NovaMin forma uma camada robusta, semelhante à hidroxiapatite, sobre a dentina exposta e dentro dos túbulos dentinários expostos<sup>9-12</sup>, esta camada é mais dura do que a dentina subjacente<sup>13-16</sup>.

*Sensodyne Repair & Protect* Reparação Profunda está clinicamente comprovada no alívio da dor causada pela hipersensibilidade dentinária e promove uma proteção prolongada<sup>17-19</sup>. Pretendíamos investigar mais profundamente nos tecidos e ver com mais detalhe como funcionava a tecnologia na dentina ao longo do tempo. De acordo com o Dr. Kamel Madi, cofundador da 3Dmagination, que liderou o estudo de lapso de tempo subsequente no ESRF, um Sincrotrão era o único lugar onde poderíamos testar:

“Os túbulos são complexos, variando em densidade, diâmetro e orientação de local para local. A oclusão também é complexa, com o “bloqueio” dependente da profundidade e do tempo; um túbulo bloqueado após duas horas pode ter a possibilidade de reabrir após quatro horas. Portanto, medir a profundidade da oclusão e mapear os mecanismos de bloqueio ao longo do tempo, requer acesso dinâmico à morfologia 3D dos túbulos. Isso só é realmente possível num Sincrotrão.”

O estudo de lapso de tempo, que o Dr. Madi diz ser “como filmar um filme 3D”, usou tomografia de contraste de fase para visualizar as características complexas da dentina. “Cada amostra foi escovada com a formulação - *Sensodyne Repair & Protect* Reparação Profunda, e então colocada, num estágio de amostra localizado entre a fonte de raios-X e o detetor, e girado continuamente em 180°. Após cada microrrotação, cerca de 0,072°, recolhemos uma imagem sombreada da amostra (projeção). As mesmas amostras foram colocadas em saliva artificial para estimular uma reação com o componente ativo e observadas por varrimento, novamente em diferentes pontos de tempo, ao longo de um período de 8 horas. As projeções, milhares delas, foram então reconstruídas numa imagem 3D para análise.” (figura 1)



## O invisível torna-se visível

O estudo mostrou que a nova formulação penetra profundamente na microestrutura dos túbulos e constrói uma forte camada reparadora, sobre a superfície da dentina, para uma proteção prolongada da sensibilidade dentária. Recorremos mais uma vez, a imagens convencionais, com o intuito de validar a análise de raios-X. As mesmas amostras usadas no ESRF foram levadas para o *Cavendish Microscopy Suite* na Universidade de Cambridge para imagem e análise FIB-SEM.

O FIB-SEM fornece imagens de alta resolução que ajudam a entender o que está a acontecer dentro dos túbulos. O Dr. Richard Langford, chefe do *Cavendish Microscopy Suite*, explica: “Usamos um feixe de iões para cortar as amostras e, em seguida, examinamos a face cortada com um feixe de eletrões. Este processo foi repetido várias vezes para construir uma visualização 3D da oclusão abaixo da superfície. Também usamos uma terceira técnica - Microscopia Eletrónica de Transmissão - para observar a composição química e estrutural do material de oclusão.

“Os estudos mostraram que a nova formulação [*Sensodyne Repair & Protect* Reparação Profunda] resultou na oclusão profunda dos túbulos e numa maior quantidade de flúor no material formado. Esse flúor adicional provavelmente dará aos dentes uma proteção mais robusta contra alimentos e bebidas ácidas. Em última análise, o estudo FIB-SEM, permite-nos validar os dados do Sincrotrão: a profundidade média de oclusão observada foi semelhante às calculadas a partir do processamento de raios-X”.

## Grande ciência para pequenos momentos

O Dr. Mitrani acredita que os avanços científicos provenientes dos estudos, só podem melhorar a saúde oral.

“É emocionante aprender mais sobre a ciência e entender o mecanismo ao nível microscópico - porque essa é a nossa base. Depois de entendermos essa base, podemos construí-la para nos tornarmos prescritores mais confiantes, de produtos que resolvem os problemas dos nossos pacientes.”

A longo prazo, o estudo do Sincrotrão pode levar a uma mudança substancial, na formulação científica das pasta dentífricas. O Dr. Madi afirma: “A investigação revolucionou a forma como observamos os dentes após escovagem, permitindo-nos ver o interior de milhares de túbulos e observar, em 3D, as alterações que ocorrem. Há muito mais por vir, mas esta técnica empolgante abrirá novas portas para otimizar e projetar formulações à medida.”

Apesar da ciência desenvolvida no âmbito da HD continuar a avançar, a história percorrida até agora é emocionante para os pacientes. Foram precisos quatro anos, e a luz mais brilhante que se pode imaginar, para testar em laboratório e mostrar a profundidade de *Sensodyne Repair & Protect* Reparação Profunda. Mas leva apenas uma fração de segundo, e um gole de limonada gelada, para provar que funciona na vida real.

Grande ciência, para os pequenos momentos especiais. Porque a vida é demasiado curta para viver com hipersensibilidade dentinária.

## Infografia: ESRF em números

- 8** Na área de superfície do ESRF podem caber cerca de 8 campos de futebol
- 844** Os eletrões viajam ao redor de um túnel circular que tem uma circunferência de 844m
- 44** Existem 44 feixes de luz
- 9.000** 9.000 cientistas de todo o mundo visitam o ESRF todos os anos para realizar experiências
- 6** 6 investigadores do ESRF ganharam o Prémio Nobel
- 100 bilhões** O Sincrotrão no ESRF gera luz, 100 bilhões de vezes mais brilhante do que os raios-X médicos

Fonte: ESRF (<https://www.esrf.eu>)

## O que é um Sincrotrão?

Um Sincrotrão é uma máquina do tamanho de 8 estádios de futebol, onde electrões de alta energia viajam, quase à velocidade da luz, através de um anel de armazenamento, para produzir vários feixes da luz mais brilhante que se possa imaginar. Cada feixe é guiado por lentes e instrumentos chamados de feixes de luz, onde a luz interage com os materiais da amostra, permitindo aos cientistas visualizar a estrutura da matéria, até ao nível atómico. 21 Máquinas gigantescas, para os mais pequenos detalhes. ■

## Referências Bibliográficas

1. Mobilio, S. et al (2015) Synchrotron Radiation, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Ch.1, p7. <https://www.springer.com/gp/book/9783642553141>
  2. Mocella, V., Brun, E., Ferrero, C. et al. (2015) Revealing letters in rolled Herculaneum papyrus by X-ray phase-contrast imaging. *Nat Commun* 6:5895.
  3. David, N. (2019), Ancient scrolls charred by Vesuvius could be read once again, *Guardian News & Media Ltd*. Sept 9, 2020. <https://www.theguardian.com/science/2019/oct/03/ancient-scrolls-charred-by-vesuvius-could-be-read-once-again>
  4. Addy, M. (2002), Dentine hypersensitivity: New perspectives on an old problem. *International Dental Journal*, 52: 367-375. doi:10.1002/j.1875-595X.2002.tb00936.x
  5. D. G. Gillam, Management of dentin hypersensitivity, *Current Oral Health Reports*, vol. 2, no. 2, pp. 87-94, 2015.
  6. M. Brannstrom, “A hydrodynamic mechanism in the transmission of pain producing stimuli through the dentine,” in *Sensory Mechanisms in Dentine*, D. J. Anderson, Ed., pp. 73-79, Pergamon Press, Oxford, UK, 1963.
  7. Ramakrishnan, V., Alsari, M. (2019), The Ribosome Under Synchrotron Light, *Scientific Protocols*.
  8. ESRF. (2020) World X-ray science facilities are contributing to overcoming COVID-19, ESRF, Sept 9, 2020, <https://www.esrf.eu/home/news/general/content-news/general/world-x-ray-science-facilities-are-contributing-to-overcoming-covid-19.html>
  9. Greenspan DC. *J Clin Dent* 2010; 21:61-65.
  10. Burwell A et al. *J Clin Dent* 2010; 21:66-71.
  11. LaTorre G, Greenspan DC. *J Clin Dent* 2010; 21:72-76.
  12. Earl JS et al. *J Clin Dent* 2011; 22:68-73.
  13. Parkinson CR, Willson RJ. *J Clin Dent* 2011; 22:74-81.
  14. GSK data on file ML498, January, 2015.
  15. GSK data on file ML584, May, 2015.
  16. GSK data on file ML589, May, 2015.
  17. Hall C et al. “Exploratory randomised controlled clinical study to evaluate the comparative efficacy of two occluding toothpastes - a 5% calcium sodium phosphosilicate toothpaste and an 8% arginine/calcium carbonate toothpaste - for the longer-term relief of dentine hypersensitivity”; *J Dent* 2017; 60: 36-43
  18. Clinical Study number RH01748, An Exploratory Study to evaluate the efficacy of two occlusion technology dentifrices in the relief of dental hypersensitivity, 2013.
  19. Hall C et al. “Reducing Dental Hypersensitivity Improves Oral Health-Related Quality of Life”; *J Dent Res*, 2017; 96 B:062 BS00R.
  20. In vitro report number G7322/014, Occlusion depth measurements and visualisation of Sensodyne Repair and Protect Deep Repair using Synchrotron X-ray Tomography and Focused Ion-Beam Scanning Electron Microscopy; 2020
  21. ESRF (2020) Synchrotron science. <https://www.esrf.eu/about/synchrotron-science> (Last accessed September 2019).
- Em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento de Farmacovigilância da GlaxoSmithKline, Telf: +351 21 412 95 00. PM-PT-SENSO-21-00021 Maio 2021