



**Universidade
Federal de
Uberlândia**



Relatório Técnico Científico Missão Internacional PrInt-CAPES

University of Michigan, Ann Arbor, MI, EUA

Veridiana Resende Novais Simamoto

Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Faculdade de Odontologia

Universidade Federal de Uberlândia

Projeto P4 - Processos biomecânicos reabilitadores e reparadores em odontologia:
impacto na saúde e na qualidade de vida das pessoas.



Relatório em Português

Relatório Missão PrInt-CAPES

Veridiana Resende Novais Simamoto

Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia

Local: Faculty of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, EUA.

Pesquisador em parceria: Livia M. A. Tenuta

Projeto P4: Processos biomecânicos reabilitadores e reparadores em odontologia: impacto na saúde e na qualidade de vida das pessoas.

Tema central: Caracterização química, mecânica e morfológica da cárie relacionada à radiação e métodos de prevenção.

Período: 14 de julho a 29 de julho de 2019.

Introdução

A presente missão de curta duração está intimamente relacionada ao tema central do projeto Print-CAPES/PPGO-UFU (Processos biomecânicos reabilitadores e reparadores em odontologia: impacto na saúde e na qualidade de vida das pessoas), uma vez que objetivou a parceria em projetos de pesquisa voltados ao estudo aprofundado de uma sequela danosa gerada pelo tratamento radioterápico em pacientes com neoplasias na região de cabeça e pescoço, que é a cárie relacionada à radiação.

A parceria foi estabelecida com uma pesquisadora de excelência na área estudada. A profa. Lívia Maria Andaló Tenuta tem experiência na área de Cariologia, atuando atualmente em pesquisas na área de biofilme dental cariogênico e composição do fluido do biofilme, é ex-presidente do Grupo de Cariologia da IADR (International Association for Dental Research) e atual Membership Secretary da ORCA (European Organisation for Caries Research). Sendo assim, a integração dos conhecimentos que tenho adquirido nos estudos dos efeitos da radiação ionizante sobre as estruturas dentárias, associados aos conhecimentos aprofundados da Profa. Livia sobre a doença cárie, possibilitará a investigação das características e os fatores predisponentes para a cárie relacionada à radiação, bem como a elaboração de métodos preventivos mais eficazes para pacientes oncológicos, buscando restabelecer a saúde oral e devolver a qualidade de vida a esses pacientes.

O histórico da parceria entre o Programa de Pós-Graduação em Odontologia - UFU e a Universidade de Michigan, se dá por meio da mobilidade internacional já realizada por estudantes brasileiros, da participação de professor e pesquisador estrangeiro em disciplina e banca de defesa do nosso programa de Pós-graduação, assim como a publicação científica em periódicos qualificados.

Portanto, esta missão é promissora na consolidação da linha de pesquisa, e contribuirá para evolução dessa temática dentro do programa de pós-graduação, com a elaboração e execução de projetos de pesquisa com cooperação internacional. Além disso, a missão possibilitou a negociação da mobilidade de discente entre as instituições, assim como o envolvimento do membro externo em disciplinas e palestras neste programa. Possibilitou também a interação com outros pesquisadores importantes na Odontologia e que estão vinculados à Universidade de Michigan. Isto tudo irá conferir maior visibilidade internacional dos trabalhos desenvolvidos por nosso grupo e pela nossa Instituição de Ensino.

Reunião inicial - Planejamento das atividades

No primeiro dia, eu e a Prof.a Livia Tenuta nos reunimos para definirmos a programação das atividades que seriam realizadas durante o meu período da missão. A programação se dividiu em:

- Visitas aos Campus da Universidade de Michigan;
- Visitas às dependências da Universidade de Michigan;
- Reuniões para discussões de projetos de pesquisa;
- Reuniões para elaboração de propostas em parceria;
- Reuniões com outros pesquisadores;
- Participação em atividade clínica;
- Participação em atividade de pré-clínico.

Visitas às dependências da Faculdade de Odontologia e a Universidade

Foram realizadas visitas a diversos locais de importante interesse da Universidade de Michigan:

1. **Research Labs** - Fizemos visitas a vários laboratórios de pesquisa, coordenados por renomados pesquisadores (Jacques E. Nör, Marco C. Bottino, Gustavo Mendonça, Daniela Mendonça), em diferentes áreas do conhecimento. Todos muito bem equipados, com a presença de um responsável técnico, e alunos de diferentes países.
2. **Dentistry Clinics** - Foram apresentadas as dependências das clínicas disponíveis para atender alunos de graduação, pós-graduação e docentes que desenvolvem períodos de atendimento à pacientes. Pude presenciar um espaço, para o atendimento ao paciente, organizado, bem equipado, limpo, com equipamentos modernos e atuais, com presença de tecnologia digital, prontuários eletrônicos, disponibilidade de equipamentos de emergência.
3. **Preclinic lab** - Foi apresentado moderno laboratório para as atividades de pré-clínico, organizado, limpo, com tecnologia digital e simulação virtual.

Reuniões com outros pesquisadores

Foram planejadas pela Profa. Livia Tenuta, e realizadas durante esse período da missão, reuniões com outros pesquisadores referências em suas áreas de atuação, para que eu pudesse apresentar a UFU, o programa de pós-graduação da UFU, e o programa de Internacionalização Print-CAPES/PPGO-UFU.

1. **Reunião com a Profa. Fabiana Soki - Professor of Oral and Maxillofacial Radiology in the Department of Periodontics and Oral Medicine and Division of Oral Pathology/Medicine/Radiology:** na busca por ampliar o conhecimento na linha de pesquisa de pacientes irradiados em cabeça e pescoço, e na parceria da pesquisa com foco nos danos articulares da face desses pacientes.
2. **Reunião com a Profa. Lucia H.S. Cevidanes - Associate Professor at Department of Orthodontics:** na busca por ampliar as parcerias nos estudos de imagens, a fim de verificar os danos das estruturas faciais dos pacientes irradiados em cabeça e pescoço.
3. **Reunião com o Prof. Alexandre F Da Silva - Associate Professor at the Biologic and Materials Sciences, Director of H.O.P.E. (Headache & Orofacial Pain Effort):** é um pesquisador de referência e mundialmente conhecido na pesquisa da investigação da dor crônica de pacientes com diferentes diagnósticos, sendo que um dos grupos de pacientes avaliados são aqueles com neoplasia maligna, sendo o grupo de pacientes no qual trabalho. Foi importante para abrir possibilidades futuras de trabalhos

Reuniões para discussões de trabalhos de pesquisa e elaboração de propostas em parceria

Várias reuniões foram agendadas durante meu período de missão, sempre muito produtivas. Nas primeiras reuniões, eu e profa. Livia Tenuta apresentamos e discutimos trabalhos que já havíamos realizados, mostrando os resultados e a significância deles na elaboração de pesquisas conjuntas. Seguimos com reuniões voltadas ao planejamento e delineamentos de pesquisas futuras. As ideias foram se ampliando e ao final da missão já definimos o início da execução da primeira pesquisa em parceria.

Projeto 1. Efeito do uso de bochechos de cálcio e flúor para redução da desmineralização do esmalte e dentina irradiados.

Resumo:

A combinação de uma estrutura alterada pela radioterapia e as mudanças na saliva e na dieta tornam os pacientes com câncer de cabeça e pescoço mais suscetíveis à formação de cárie, conhecidas como cáries relacionadas à radiação. Ações que controlem os fatores de risco, métodos preventivos mais eficazes e colaboração do paciente são ótimas maneiras de reduzir a incidência e a evolução desse tipo de complicação pós-radioterapia. Portanto, considerando a grande importância do uso de flúor no controle da cárie dentária e a possibilidade de desenvolver estratégias para melhorar seu efeito por meio da retenção em biofilme dental, o objetivo deste projeto é estudar o efeito do uso de enxaguatórios bucais de cálcio e flúor na redução da desmineralização de esmalte e dentina submetidos ou não à radiação ionizante. Para a fase experimental, 48 incisivos bovinos serão coletados e placas de esmalte e dentina (tamanho $7 \times 4 \times 1$ mm) serão obtidas das coroas e raízes desses incisivos. As placas receberão uma dose de 2 Gy por dia, 5 dias por semana (dose total de 70 Gy, em 7 semanas). Os biofilmes crescerão por 96 h em placas de esmalte e dentina radicular revestidas com saliva, com dureza superficial previamente determinada. Após a fase de adesão, os biofilmes serão expostos 8 vezes/dia a 10% de solução de sacarose por 3 min. Duas vezes ao dia, após a primeira e a última exposição à sacarose, os biofilmes serão tratados com solução de fluoreto de sódio a 0,05% ou solução de cálcio seguida de solução de fluoreto de sódio a 0,05%, ambas por 1 min, simulando enxaguatórios bucais. A exposição de 8 vezes/sacarose diariamente e a imersão noturna em meio fresco induzirão períodos de desmineralização de quedas contínuas de pH, seguidos por períodos noturnos de remineralização a pH neutro. O pH será medido para estimar a acidogenicidade do biofilme a cada mudança de meio, bem como as concentrações de F e Ca. As concentrações basais de F e Ca no meio também serão determinadas. Após 96 h, o biofilme formado nas placas de esmalte e dentina será coletado separadamente e analisado quanto ao peso do biofilme úmido e à concentração de F solúvel e ligado. A composição química das placas será determinada usando refletância total atenuada na espectroscopia infravermelha por transformada de Fourier (ATR/FTIR). A perda de dureza superficial das placas (% SHL) será avaliada como indicador de desmineralização. A captação de flúor pelo esmalte e pela dentina radicular também será determinada como indicador do efeito do flúor no processo de des- e remineralização. O estudo será realizado em três ensaios independentes ($n = 12$ /substrato/grupo) e as variáveis resposta serão analisadas às cegas. Os dados serão analisados por ANOVA de três fatores, considerando os fatores irradiação (com ou sem), substrato (esmalte ou dentina) e protocolo de enxaguatório bucal (solução de

fluoreto de sódio a 0,05% ou solução de cálcio seguida de solução de fluoreto de sódio a 0,05%). Pressupostos de homogeneidade de variância e distribuição normal de erros serão verificados para todas as variáveis resposta testadas. Análises de regressão entre % de perda de dureza superficial e concentração de F também serão calculadas. O nível de significância será definido em 5%.

Considerações Finais

A experiência dessa missão de curta duração foi extremamente produtiva no aspecto pessoal, e principalmente no aspecto institucional para o PPGO- UFU e para a FOUFU. Foi possível vivenciar a seriedade e comprometimento na pesquisa. Promissoras oportunidades foram abertas no âmbito da pesquisa ao visitar laboratórios e contatar diversos pesquisadores. Ficou acertada a provável ida de um aluno de Doutorado do nosso programa para o desenvolvimento de pesquisa na Universidade de Michigan e a participação da profa. Livia na disciplina de Cariologia do nosso programa, assim como a participação em bancas de defesas. Além do trabalho pude participar de atividades culturais na cidade e na Universidade. Assim compreendo que a Missão Internacional do PrInt CAPES foi extremamente gratificante, produtiva e promissora.



Veridiana Resende Novais Simamoto, DDS, MSc, PhD
Professora da Área de Dentística e Materiais Odontológicos
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Uberlândia



Relatório em Inglês

PrInt-CAPES Mission Report

Veridiana Resende Novais Simamoto
School of Dentistry, Federal University of Uberlândia

Location: Faculty of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA.
Researcher in partnership: Livia M. A. Tenuta

Project P4: Biomechanical rehabilitation and restorative processes in dentistry: impact on people's health and quality of life.

Issue: Chemical, mechanical and morphological characterization of radiation-related caries and prevention methods.

Period: July 14th to July 29th, 2019

Introduction

This short-term mission is closely related to the central theme of the Print-CAPES/PPGO-UFU project (Biomechanical rehabilitation and restorative processes in dentistry: impact on people's health and quality of life), because it aimed to partner in research projects focused on in-depth study of a harmful sequelae generated by radiotherapy treatment in patients with head and neck neoplasms, which is radiation-related caries.

The partnership was established with a researcher of excellence in the area studied. The professor Livia Maria Andaló Tenuta has experience in the field of Cariology, currently working in researches in the area of dental biofilm cariogenicity and biofilm fluid composition, she is former chairman of the Cariology Group from IADR (International Association for Dental Research) and current member of ORCA (European Organization for Caries Research). Thus, the integration of the knowledge that I have acquired in the studies about the effects of ionizing radiation on dental structures, associated with the depth knowledge of Dr. Livia on caries disease, will enable the investigation of the characteristics and predisposing factors for radiation-related caries, as well as the development of more effective preventive methods for cancer patients, seeking to restore oral health and restore quality of life to these patients.

The history of the partnership between the Postgraduate Program in Dentistry - UFU and the University of Michigan is given by the international mobility already performed by Brazilian students, the participation of foreign professor and researcher in discipline and PhD and master's defense of our program, as well as scientific publication in qualified journals.

Therefore, this mission is promising in the consolidation of the research line and will contribute to the evolution of this theme within the postgraduate program, with elaboration and execution of research projects with international cooperation. In addition, the mission enabled the negotiation of student mobility between institutions, as well as the involvement of the external member in disciplines and lectures in this program. It also enabled interaction with other leading researchers in dentistry who are linked to the University of Michigan. This will give greater international visibility of the work developed by our group and our educational institution.

Initial meeting - Activity planning

On the first day, Prof. Livia Tenuta and I met to define the schedule of activities that would be carried out during my mission period. The schedule was divided into:

- Visits to University of Michigan's campus;
- Visits to the University of Michigan's facilities;
- Meetings to discuss research projects;
- Meetings to prepare proposals in partnership;
- Meetings with other researchers;
- Participation in clinical activity;
- Participation in preclinical activity.

Visits to the Faculty of Dentistry's facilities and the University of Michigan

Visits were made to several places of major interest at the University of Michigan:

1. Research Labs - We visited several research labs, coordinated by renowned researchers (Jacques E. Nör, Marco C. Bottino, Gustavo Mendonça, Daniela Mendonça), in different areas of knowledge. All laboratories are very well equipped, with the presence of a responsible technician and students from different countries.

2. Dentistry Clinics - Clinical facilities available to assist undergraduate, graduate and professors in the development of patient care were presented. I was able to witness an organized, well-equipped and clean space for patient care with modern and current equipment, with the presence of digital technology, electronic medical records, availability of emergency equipment.

3. Preclinic lab - A modern, organized and clean laboratory for preclinical activities has been shown, with digital technology and virtual simulation.

Meetings with other researches

These meetings were planned by Prof. Livia Tenuta and realized during this mission period, including meetings with other reference researchers in their fields. So, I could present the UFU, the Postgraduate Program in Dentistry and the Internationalization program Print-CAPES/PPGO-UFU.

1. Meeting with Prof. Fabiana Soki - Professor of Oral and Maxillofacial Radiology in the Department of Periodontics and Oral Medicine and Division of Oral Pathology/Medicine/Radiology: in the search to broaden the knowledge in the research line of irradiated head and neck patients and in the partnership for research focusing on the articular damage of the patients' faces.

2. Meeting with Prof. Lucia H. S. Cevidanes - Associate Professor at Department of Orthodontics: in the search to broaden the partnerships about imaging studies to verify damage to facial structures of irradiated head and neck patients.

3. Meeting with Prof. Alexandre F. da Silva - Associate Professor at the Biologic and Materials Sciences, Director of H.O.P.E. (Headache & Orofacial Pain Effort): he is a reference researcher and known worldwide in research to investigate chronic pain in patients with different diagnoses, and one of the groups of patients evaluated are those with malignant neoplasia, being the group of patients in which I work. It was important to open future possibilities for work.

Meetings to discuss joint research and proposal elaboration

Several meetings were scheduled during my mission period, which were always very productive. In the first meetings, professor Livia Tenuta and I present and discuss work that we had already done, showing the results and their significance in the elaboration of joint research. We continue with meetings focused on planning and future research designs. The ideas were expanding and at the end of the mission we already defined the beginning of the execution of the first research project in partnership.

Project 1. Effect of the use of calcium and fluoride mouthrinses for the reduction of irradiated enamel and dentin demineralization

Abstract:

The combination of a structure altered by radiotherapy and changes in saliva and diet make the head and neck cancer patients more susceptible to caries formation, known as radiation-related caries. Actions that control risk factors, more effective preventive methods and patient collaboration are great ways to reduce the incidence and evolution of this type of post-radiotherapy complication. Therefore, considering the great importance of the use of fluoride to control dental caries and the possibility of developing strategies to enhance its effect through its retention in dental biofilm, the aim of this project is to study the effect of using calcium and fluoride mouthrinses for the reduction of enamel and dentin demineralization submitted or not to ionizing radiation. For the experimental phase, 48 bovine incisors will be collected and enamel and dentin slabs ($7 \times 4 \times 1$ mm in size) will be obtained from the crowns and roots of these incisors. The slabs will receive a dose of 2 Gy daily, 5 days per week (70 Gy total dose in 7 weeks). Biofilms will grow for 96 h on saliva-coated slabs of enamel and root dentine with surface hardness previously determined. After the adhesion phase, biofilms will be exposed 8 times/day to 10% sucrose solution for 3 min. Twice a day, after the first and last sucrose exposure, biofilms will be treated with 0.05% sodium fluoride solution or calcium solution followed by 0.05% sodium fluoride solution, both for 1 min, simulating mouthrinses. The 8 times/daily sucrose exposure and the night immersion in fresh medium will induce demineralization periods of continuous pH drops followed by at night remineralization periods at neutral pH. The pH will be measured to estimate biofilm acidogenicity at each change of medium as well as F and Ca concentrations. The baseline concentrations of F and Ca in the medium will be also determined. After 96 h, the biofilm formed on enamel and root dentine slabs will be collected separately and analyzed for wet biofilm weight and soluble and bound-F concentration. Chemical composition of the slabs will be determined using attenuated total reflectance/Fourier transform infrared spectroscopy (ATR/FTIR). Slabs surface hardness loss (%SHL) will be evaluated as demineralization indicator. Fluoride uptake by enamel and root dentine will be also determined as indicator of fluoride effect on the process of de- and remineralization. The study will be conducted in three independent assays ($n = 12$ /substrate/group) and response variables will be blindly analyzed. Data will be analyzed by Three-way ANOVA, considering the factors irradiation (with or without), substrate (enamel or dentine) and mouthrinse protocol (0.05% sodium fluoride solution or calcium solution followed by 0.05% sodium fluoride solution). Assumptions of homogeneity of variances and normal distribution of errors will be checked for all response variables tested. Regression analyses between %SHL

and F concentration will be also calculated. The significance level will be set at 5%.

Final considerations

The experience of this short-term mission was extremely productive in the personal aspect and especially in the institutional aspect for PPGO-UFU and FOUFU. It was possible to experience the seriousness and commitment in the research. Promising opportunities were opened within the scope of research by visiting laboratories and contacting various researchers. The likely departure of a doctoral student from our program for research development in University of Michigan was agreed and the participation of Prof. Livia in the discipline of Cariology of our program, as well as participation in defense stands. In addition to work, I was able to participate in cultural activities in the city and at the University. Thus, I understand that the Print CAPES International Mission was extremely rewarding, productive and promising.



Veridiana Resende Novais Simamoto, DDS, MSc, PhD
Professor of Operative Dentistry and Dental Materials Department
Postgraduate Program in Dentistry
School of Dentistry
Federal University of Uberlândia

Carta do Pesquisador do exterior



1011 N. University Avenue
Ann Arbor, MI 48109-1078
T: 734.763.3703 F: 734.936.1597

February 6th, 2019

Professor Valder Steffen Júnior
President
Federal University of Uberlândia, MG, Brazil

Refe: International Mission: Print-CAPES Project between Federal University of Uberlândia and University of Michigan

Dear Professor Steffen Júnior,

This is to inform you that I have agreed to act as the coordinator of an International Mission at University of Michigan with Professor *Veridiana Resende Novais Simamoto* from the Dental School at the Federal University of Uberlândia, Brazil. This collaboration, as part of the larger PRINT-CAPES project at the Federal University of Uberlândia "Biomechanical rehabilitation and restorative processes in dentistry: impact on people's health and quality of life", will analyze the chemical, mechanical and morphological properties of radiation-related caries in patients with neck and head cancer, as well as investigate the methods of caries management in these patients.

A mission will be carried out during the period of July 14 until July 29, 2019, in Ann Arbor, MI, when Dr. Simamoto will be a non-fee-paying guest researcher, performing some of the experiments that are part of the research project. Dr. Simamoto will be responsible for granting her housing, traveling, and living expenses in Ann Arbor, Michigan. English is spoken by all collaborators at the University of Michigan, and Dr. Simamoto can use English as the language of communication.

It is my sincere hope that this collaboration will further improve the international co-operation between the Graduate Program at the Dental School of Federal University of Uberlândia, MG, Brazil and the School of Dentistry of the University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA, resulting in significant research contributions including the publication of peer reviewed articles and future visits of graduate students.

Sincerely,



Livia M. A. Tenuta, DDS, MS, PhD
Associate Professor, Department of Cariology, Restorative Sciences and Endodontics
School of Dentistry, University of Michigan