

Endodontia regenerativa: revisão integrativa

Regenerative endodontics: integrative review

Endodoncia regenerativa: revisión integrativa

Recebido: 20/09/2022 | Revisado: 06/10/2022 | Aceitado: 10/10/2022 | Publicado: 14/10/2022

Antônio Victor de A. Assis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7934-410X>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: vitor.98almeida@gmail.com

Esdras Gabriel Alves-Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-8518>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: esdras0702@yahoo.com.br

Fábio Roberto Dametto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-8523>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: fabio.dametto@ufrn.br

Resumo

A endodontia é o ramo da odontologia que estuda a polpa e seus tecidos perirradiculares, com o intuito de prevenir, diagnosticar e tratar suas mais diversas doenças. Com o avanço nos princípios da endodontia regenerativa, novos protocolos surgiram a fim de regenerar e preservar o tecido pulpar outrora perdido. Dentre as diversas técnicas estudadas na endodontia regenerativa, dá-se destaque à terapia celular, protocolo há pouco estudado pela literatura. O objetivo desta revisão foi investigar a exequibilidade das técnicas de regeneração pulpar por meio de células tronco da polpa dentária, destacando suas vantagens, desvantagens, eficácia clínica, indicações e limitações. Uma revisão integrativa da literatura foi realizada por meio de uma busca de artigos científicos na base de dados eletrônica PubMed, Medline, Scopus e Web of science utilizando os descritores: pulp, regeneration, transplant, indexados no período de 2017 a 2022. Após os critérios de elegibilidade foram selecionados 14 estudos integralmente na língua inglesa. Os estudos mostraram a exequibilidade das técnicas de cultivo celular, assim como seus excelentes resultados clínicos, com espessamento das paredes radiculares, regressão de lesões e resposta positivas a testes de sensibilidade. Entretanto, as técnicas possuem altos custos financeiros, operacionais e laboratoriais para o seu desenvolvimento, além da falta de ensaios clínicos para confecção de um protocolo clínico.

Palavras-chave: Polpa dentária; Autotransplante; Regeneração; Cultura primária; Endodontia regenerativa.

Abstract

Endodontics is the branch of dentistry that studies the pulp and its periradicular tissues, with the aim of preventing, diagnosing and treating its various diseases. With the advance in the principles of regenerative endodontics, new protocols have emerged to regenerate and preserve the pulp tissue that was once lost. Among the various techniques studied in regenerative endodontics, we highlight cell therapy, a protocol that has been little studied in the literature. The aim of this review was to investigate the feasibility of pulp regeneration techniques using dental pulp stem cells, highlighting their advantages, disadvantages, clinical efficacy, indications and limitations. An integrative literature review was conducted by searching scientific articles in the electronic databases PubMed, Medline, Scopus and Web of science using the descriptors: pulp, regeneration, transplant, indexed in the period from 2017 to 2022. After the eligibility criteria, 14 studies were selected entirely in the English language. The studies showed the feasibility of cell culture techniques, as well as their excellent clinical results, with thickening of root walls, regression of lesions and positive response to sensitivity tests. However, the techniques have high financial, operational and laboratory costs for their development, and there is a lack of clinical trials to establish a clinical protocol.

Keywords: Dental pulp; Autotransplantation; Regeneration; Primary culture; Regenerative endodontics.

Resumen

La endodoncia es la rama de la odontología que estudia la pulpa y sus tejidos perirradiculares, con el objetivo de prevenir, diagnosticar y tratar sus más diversas enfermedades. Con el avance de los principios de la endodoncia regenerativa han surgido nuevos protocolos con el fin de regenerar y conservar el tejido pulpar una vez perdido. Entre las diversas técnicas estudiadas en endodoncia regenerativa destaca la terapia celular, protocolo poco estudiado en la literatura. El objetivo de esta revisión fue investigar la factibilidad de las técnicas de regeneración pulpar utilizando células madre de pulpa dental, destacando sus ventajas, desventajas, eficacia clínica, indicaciones y limitaciones. Se realizó una revisión integrativa de la literatura a través de una búsqueda de artículos científicos en la base de datos

electrónica PubMed, Medline, Scopus y Web of Science utilizando los descriptores: pulpa, regeneración, trasplante, indexados de 2017 a 2022. Después de los criterios de elegibilidad, 14 estudios fueron seleccionados íntegramente en inglés. Los estudios demostraron la viabilidad de las técnicas de cultivo celular, así como sus excelentes resultados clínicos, con engrosamiento de la pared radicular, regresión de la lesión y respuesta positiva a las pruebas de sensibilidad. Sin embargo, las técnicas tienen altos costos financieros, operativos y de laboratorio para su desarrollo, además de la falta de ensayos clínicos para la elaboración de un protocolo clínico.

Palabras clave: Pulpa dental; Autotransplante; Regeneración; Cultivo primário; Endodoncia regenerativa

1. Introdução

O estudo da endodontia representa um ramo da odontologia focado no estudo da pulpa e seus tecidos perirradiculares. Esta ciência busca compreender os fenômenos envolvidos na etiologia, diagnóstico e tratamento das doenças e patologias pulpares, assim como, buscando sua prevenção e preservação. Apresenta 4 linhas de atuação: (1) endodontia preventiva; (2) endodontia conservadora; (3) endodontia radical e (4) endodontia regenerativa (Pereira, 2014).

O tratamento endodôntico radical consiste na remoção da pulpa dentária, mediante um preparo biomecânico do sistema de canais radiculares, com a intenção de preservar a permanência do remanescente dentário e evitar sua extração e a utilização futura de prótese. A principal causa dos tratamentos endodônticos realizados no Brasil é a existência prévia de cárie que atinge a pulpa dentária e causa uma inflamação irreversível da pulpa, que responde com necrose (Bartols et al., 2016, 2020).

O sucesso do tratamento endodôntico é visto através de diversos aspectos clínicos e radiográficos correspondendo a uma taxa de sucesso de 86 a 98%, e, premeditado os aspectos inerentes ao trabalho restaurador futuro, o tratamento pode durar mais de 10 anos sem nenhum tipo de falha ou incomodo ao paciente, revelando-se uma medida terapêutica segura e eficaz nos dias atuais. Contudo, os avanços na endodontia regenerativa trouxeram subsídios para inovação e construção de tratamentos superiores ao convencional, que promovem uma maior taxa de sobrevida dentária, assim como, melhora aspectos outrora inatingíveis do tratamento convencional (Ng et al., 2010; Santos et al., 2018; Yamaguchi et al., 2018).

Com o avanço nos princípios da biologia pulpar, o conhecimento acerca de procedimentos regenerativos torna-se, cada vez mais, uma realidade à pouco confrontada e palpável aos clínicos e pesquisadores. O campo da endodontia regenerativa cresce gradativamente à medida que novos estudos são publicados, sendo definida como “procedimentos de base biológica projetados para substituir estruturas dentais danificadas, incluindo dentina e estruturas radiculares, bem como células do complexo dentino-pulpar”, com o seu principal objetivo eliminar os sintomas, resolução da periodontite apical e espessamento das paredes do canal (Hu et al., 2017; Nakashima & Iohara, 2014)

Dois estratégias da endodontia regenerativa são aplicadas atualmente para a regeneração pulpar: transplante de células e homing de células. A primeira, baseia-se na extração e transplante ou cultivo de células tronco, sendo elas do próprio hospedeiro (autólogas) ou de outros indivíduos e/ou animais (alógenas), podendo ser processadas ou cultivadas em laboratório, aumentando sua complexidade e custo financeiro, assim como, possíveis complicações durante as diversas etapas. A segunda, baseia-se no recrutamento de células endógenas dos pacientes, através de quimiotaxia ou uso de scaffolds impregnados com fatores de crescimento, diminuindo sua complexidade e custo financeiro, grande exemplo dessa técnica é a revascularização pulpar (Eramo et al., 2018).

A técnica de cell homing, denominada revascularização pulpar, surge como um grande avanço na endodontia regenerativa e marca um passo importante para a comunidade endodôntica, sendo um protocolo clínico adotado por diversos autores. Conquanto seja uma técnica bem aprimorada nos dias atuais, suas particularidades clínicas a tornam uma técnica com indicações restritas. Dentre as técnicas presentes no transplante de células, destaca-se o uso de terapia celular e a utilização de arcabouços através de células tronco da pulpa dentária, capazes de promover uma regeneração do tecido pulpar e resposta positiva da pulpa transplantada e cultivada mediante estímulos externos. Por isso, atualmente, o uso de terapia celular com

células tronco da polpa dentária ou o seu autotransplante tornam-se a melhor alternativa de protocolo clínico na endodontia regenerativa, apesar de seu alto custo e especificidades clínicas (Luke et al., 2020; Meza et al., 2019; Nakashima et al., 2017).

Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa a fim de investigar a exequibilidade das técnicas de regeneração pulpar através de células tronco da polpa dentária, seja ela através do cultivo celular ou do autotransplante celular, destacando suas vantagens, desvantagens, eficácia clínica, indicações e limitações.

2. Metodologia

O *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta Analysis* (PRISMA) foi utilizado para conduzir e relatar a presente revisão, já descrito anteriormente por. Patriota et al. 2020; Moreno et al. 2021.

2.1 Estratégia de busca

O referido trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio de busca na base de dados eletrônicos. Os termos utilizados para realizar a busca foram “Pulp”, “Regeneration”, “Transplant”. A estratégia de busca foi feita para o PubMed e adaptada para as demais bases de dados, MedLine, Scopus e Web of Science.

2.2 Filtros de busca

A partir da pesquisa na referida base de dados, foram encontrados 831 resultados desde o ano de 1930 a 2022. Então, aplicamos o filtro de ano de publicação, aos quais foram elegidos para a revisão de 2017 a 2022 (05 anos). Obtivemos 297 resultados para leitura de título e resumo.

2.3 Seleção das publicações e extrações de dados

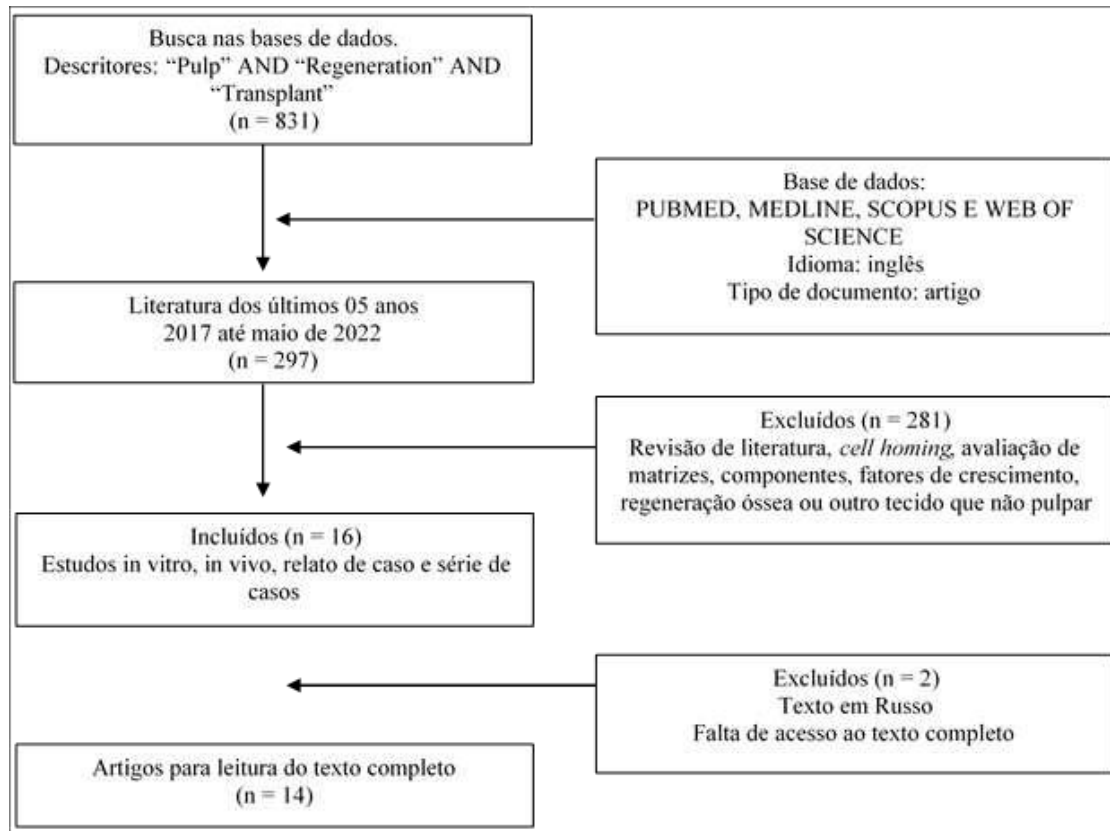
Durante a primeira fase de seleção, dois autores selecionaram, através da leitura de título e resumo, de maneira independente, estudos que se encaixavam nos critérios de elegibilidade. Para essa análise foi utilizada a plataforma Rayyan (<https://www.rayyan.ai>), com posterior confronto de ambos os resultados dos textos selecionados. Em caso de dúvidas ou divergências quanto à inclusão dos artigos, um terceiro examinador deu seu parecer. As duplicatas foram consideradas apenas uma vez. A seleção das publicações foi feita em três fases: (1) leitura dos títulos; (2) leitura dos resumos; e (3) análise qualitativa do texto na íntegra.

2.4 Critérios de elegibilidade dos artigos

Para seleção dos títulos foram considerados os seguintes aspectos: artigos disponibilizados na íntegra, publicados na língua inglesa, publicados entre 2017 a 2022, e que se tratavam de estudos in vitro, in vivo, estudos com animais e relato de caso ou série de casos. Não foram incluídos artigos de revisão de literatura, cell homing, avaliação apenas de matrizes, avaliação de componentes, fatores de crescimento, regeneração óssea ou de outro tecido que não pulpar e estudo imuno-histoquímicos.

Os artigos fora dos critérios de seleção foram excluídos. Posteriormente, foram selecionados 16 artigos para leitura completa do texto. Desses, 1 foi excluído por estar em Russo e 1 foi excluído por não ter acesso na íntegra do texto. Segue figura para demonstrar a estratégia de busca de acordo com os critérios citados.

Figura 1 - Fluxograma de estratégia de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

O presente estudo buscou analisar a literatura a respeito das inovações na área de regeneração pulpar através de cultivo celular ou autotransplante de células da polpa dentária, observando as vantagens e desvantagens, exequibilidade clínica, custos biológicos e financeiros e eficácia dessa nova temática de tratamento para dentes necróticos maduros ou não. A presente revisão foi capaz de encontrar estudos recentes que afluam a temática da endodontia regenerativa, trazendo novos subsídios para a prática moderna de um novo modelo de tratamento, bem como, formas de desenvolvê-la, dificuldades e perspectivas futuras, como é mostrado no Quadro 1.

Foram selecionados, dentre os critérios, 14 artigos científicos. Destes, 7 foram estudos com animais, 3 relatos de caso, 2 série de casos e 2 estudos clínicos. Os resultados mostram o emprego da terapia celular como forte promissora na escolha de tratamentos mais conservadores e previsíveis na prática clínica tendo excelentes resultados, embora ainda seja um tratamento muito complexo e caro, precisando, ainda, de um grande número de pesquisas clínicas com mais pacientes para se obter um protocolo mais seguro e confiável, bem como de técnicas menos onerosas para o paciente e o clínico.

Quadro 1 – Artigos de acordo com autor e ano, objetivos, metodologia, resultados e conclusão.

| Autor e ano | Objetivo | Metodologia | Resultados | Conclusões |
|--------------------|--|--|--|---|
| HU et al., 2017 | Investigar a estrutura e composição da MEC de polpa dental suína descelularizada e utilizá-la combinada com células-tronco de polpa dental humana para regeneração do tecido pulpar. | 9 porcos em miniatura endogâmicos, extração de 4 dentes anteriores inferiores decíduos. Protocolo adotado pelos autores para extração da polpa e descelularização. MEV foi utilizada para investigar a microestrutura da polpa descelularizada. Os dentes foram tratados com etanol 75% e lavados com solução salina tamponada com fosfato (PBS). O tecido pulpar da coroa e da raiz foi obtido e digerido com dispase II e colagenase tipo I. As suspensões unicelulares foram semeadas em placas de cultura e cultivadas em meio de Eagle. Fatias de 1 mm de espessura foram preparadas por corte transversal no 1/3 cervical da raiz. O tecido pulpar foi removido com fórceps e a camada de pré-dentina foi removida com uma lima H. As fatias de dente foram esterilizadas a 120°C por 20 min. A polpa descelularizada foi então dimensionada para se ajustar ao lúmen da fatia do dente. As fatias de dente foram divididas em 2 grupos: (1) DPSCs, polpa acelular e fatia do dente e (2) controle, fatia do dente vazio (sem células). DPSCs humanas foram injetadas na polpa acelular com uma seringa de 1 ml e transplantadas em camundongo imunodeficientes. Todas as amostras foram fixadas em formol a 10% a 4°C por 24 horas, desmineralizadas com ácido fórmico a 10% a 4°C e processadas para análise histológica. | A coloração com H&E mostrou que os tecidos pulpares foram regenerados no grupo de matriz recelularizada, que era rico em tecidos fibrosos, representando 70% da área total, enquanto nenhum tecido fibroso foi gerado no grupo controle. Estruturas semelhantes a vasos também foram encontradas no tecido regenerado. A coloração de H&E mostrou que um tecido funcional semelhante a polpa foi regenerado com uma camada de tecido mineralizado recém-formado no grupo recelularizado, revestido por uma camada de células poligonais semelhantes a odontoblastos. A área de depósito de tecido mineral foi de aproximadamente 6% da área total, sendo maior que a de polpa natural e do grupo controle, sugerindo que a polpa regenerada funciona como um depósito de tecido mineral. A análise imunohistoquímica evidenciou expressão de DSPP, marcador de células odontoblasticas. No entanto, nenhum odontoblasto ou formação de tecido mineralizado foi encontrado no grupo controle. | A polpa dentária suína, após ser descelularizada, pode ser preparada como um <i>scaffold</i> poroso. Este <i>scaffold</i> preservou as proteínas da matriz extracelular e estruturas naturais e pode promover a regeneração pulpar mediada por células-tronco in vivo. Assim, os <i>scaffolds</i> da matriz extracelular da polpa dentária podem ser usados como para a regeneração da polpa dentária. |
| VERMA et al., 2017 | Determinar, radiograficamente e histologicamente, o efeito de bactérias residuais no resultado da regeneração pulpar mediada por uma construção de engenharia de tecidos em comparação com a revascularização tradicional. | 8 furões com caninos imaturos foram utilizados, 2 grupo (n=8) controle e 6 grupo estudo (n=24). No grupo estudo, grupo 1, revascularização tradicional; grupo 2, regeneração pulpar com uma construção de engenharia de tecido implantado (n=12 para cada grupo). Todos os dentes de controle positivo e controle foram acessados sem isolamento, a polpa extirpada e os canais expostos à cavidade oral para estabelecimento de biofilme. Grupo estudo: Dentes isolados e minimamente instrumentados. A irrigação foi feita com 3 mL de NaOCl 1,25%. Os canais foram secos, preenchidos com pasta antibiótica tripla (1 g/mL cada de ciprofloxacina, minociclina e metronidazol) e as cavidades seladas com Cavit. Os dentes do grupo 1 foram tratados com um protocolo de revascularização. Para o grupo 2: DPSCs foram colhidos de 3 dentes caninos saudáveis de um furão. Essas células foram caracterizadas e cultivadas. Um andaime de hidrogel de microesferas foi usado para encapsular as células-tronco. Um leve sangramento apical foi induzido, e a matriz <i>célula-scaffold</i> foi colocada no espaço do canal radicular de modo que se misturasse com o sangue. Selado com MTA e ionômero. Avaliação radiográfica: Para medir o aumento na espessura da parede radicular, a largura do canal foi usada como medida substituta e medida com o software MiPACs em 2 níveis nas radiografias: 1 mm do ápice radiográfico e a meio caminho entre o cingulo e o ápice. A diminuição do diâmetro do canal (igual ao aumento da espessura da parede dentinária) foi calculada com a média do diâmetro máximo do canal dos controles positivos como covariável. O aumento no comprimento da raiz devido à formação de novo tecido mineralizado foi calculado com o comprimento médio da raiz dos controles positivos como covariável. A presença/ausência de lesão radiográfica foi determinada em todos os dentes pelo radiologista oral. Avaliações Histológicas e Histobacteriológicas: Os cortes histológicos foram avaliados por 2 patologistas orais cegos para determinar a presença ou ausência de uma camada odontoblastica, ilhas ósseas dentro do canal radicular, tecido mineralizado associado à dentina (DAMT) nas paredes do canal radicular, inflamação intracanal, inflamação periapical e bactérias. As seções foram pontuadas | Amostra de 30 dentes (22 experimentais e 8 controles). Não houve diferença significativa entre os 2 grupos experimentais no aumento do comprimento da raiz, espessura da parede, ou a presença/ausência de crescimento radiográfico (P>0,05). Não houve associação significativa entre a presença de lesão periapical e o comprimento da raiz. Porém, a presença de lesão periapical foi associada tanto ao diâmetro apical do canal (P=0,02) e diâmetro do canal radicular médio (P=0,01), e foi negativamente associada com o crescimento radiográfico (P=0,056). Análise Histológica: Em espécimes com crescimento radiográfico (n=6), 3 do grupo de revascularização apresentaram 2 padrões histológicos distintos de organização tecidual. Tecido conjuntivo frouxo presente em conjunto com tecido mineralizado recém-depositado. Além disso, as características histológicas de dentina normal, pré-dentina, camada odontoblastica e polpa foram observadas. Três amostras (2 do grupo de engenharia e 1 do grupo de revascularização) refletiram a presença de osteodentina misturada com tecido conjuntivo frouxo. Dentes sem crescimento radiográfico mostraram formação de ilhas ósseas dentro do espaço do canal radicular e mínimo espessamento das paredes dentinárias. O DAMT nesses dentes possuía estrutura amorfa com componentes celulares semelhantes ao cimento. Não houve diferença significativa entre os grupos experimentais na presença de ilhas ósseas e DAMT ou na quantidade das DAMT e ilhas ósseas (P>0,05). Análise Histobacteriológica: Nenhum dos espécimes com crescimento radiográfico mostrou a presença de bactérias residuais no canal radicular. Todos os casos sem crescimento radiográfico demonstraram a presença de bactérias residuais, | Dois padrões de regeneração/repouso tecidual foram observados. Embora seja possível descrever o padrão visto na superfície lingual de 3 caninos como regeneração verdadeira, é mais provável que essa área tenha sido protegida da extirpação inicial da polpa nesses dentes imaturos devido à crista lingual e retido tecido vascular para sobreviver aos protocolos de contaminação e desinfecção. Esta é uma das dificuldades técnicas no estudo de dentes de furões. Foi demonstrado que o tecido pulpar residual pode permanecer nos canais após infecções induzidas artificialmente, o que pode levar a uma interpretação errônea da regeneração pulpar verdadeira. |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|--|--|--|
| | | <p>como sim/não para a presença de cada característica. A área de DAMT e ilhas ósseas foram medidas em todas as lâminas com o software ImageJ.</p> | <p>exceto 1. As bactérias foram encontradas na forma de biofilmes espessos ou colônias planctônicas no canal radicular. Houve uma associação significativa entre a presença de bactérias residuais e a falta de crescimento radiográfico (P= 0,002), entre a presença de inflamação intracanal e a falta de crescimento radiográfico (P=0,01), e entre a presença de inflamação periapical e a falta de crescimento radiográfico (P= 0,036). A presença de bactérias foi fortemente associada à diminuição do comprimento da raiz e diminuição da espessura da parede apical e média da raiz (P<0,001). A presença de bactérias residuais também foi significativamente associada à presença de inflamação intracanal (P=0,02), mas não inflamação periapical (P=0,27). Houve quantidades significativamente maiores de DAMT formada em dentes sem bactérias residuais versus dentes com bactérias (P< 0,001).</p> | |
| <p>NAKASHIMA et al., 2017</p> | <p>Avaliar a segurança, eficácia, potencial e viabilidade do transplante autólogo de MDPSCs de grau clínico humano e avaliar a utilidade da terapia com células-tronco em um estudo clínico piloto.</p> | <p>O soro autólogo foi isolado de sangue recém-colhido. O dente descartado autólogo foi extraído, embebido em solução salina balanceada de Hank após fazer um corte longitudinal e transportado para a instalação compatível com GMP dentro de 1 hora sob rigoroso controle de temperatura. O isolamento de MDPSCs foi realizado de acordo com um procedimento operacional padrão (SOP) sob condições estritas de GMP em um sistema totalmente fechado do Isolator. As células da polpa foram isoladas. A justificativa científica para o uso de soro autólogo é evitar qualquer potencial resposta/reação imunológica ao soro alogênico e xenogênico. As DPSCs mobilizadas foram ainda isoladas usando um método de mobilização de células-tronco sob as condições ideais previamente determinadas. Elas foram criopreservadas. A cárie do dente afetado foi completamente removida. O dente afetado foi então pulpectomizado. A modelagem apical foi realizada até a junção cimento-dentinária ou 0,5 mm abaixo da junção até o tamanho de 0,45 a 0,55 mm após a medição do comprimento do canal radicular com uma lima #25 K. Em seguida, foi realizado o preparo convencional do canal radicular. A irrigação foi realizada alternadamente com 6% NaOCl e 3% H₂O₂ e ainda com soro fisiológico. Um ponto absorvente umedecido com minociclina ou levofloxacina a 0,5% foi transportado para o canal radicular antes do transplante de células como uma solução convencional. A cavidade foi provisoriamente preenchida com cimento hidráulico de dupla vedação e endurecimento à água e resina composta. A fixação da água Cavinton é vantajosa para a aplicação de antibióticos líquidos no canal radicular. Para transplante, as MDPSCs autólogas criopreservadas foram transportadas para a bancada limpa da sala de cirurgia, descongeladas e suspensas em 40 µl de um andaime de atelocolágeno de grau clínico e 300 ng de G-CSF após lavagem com solução salina. O canal radicular foi bem seco com pontas de papel após irrigação com 3 ml cada de 6% NaOCl e 3% H₂O₂ e 5 ml de soro fisiológico, e ainda com 2 mL de solução de EDTA a 3% por 2 min e 5 mL de soro fisiológico. Metade da suspensão de células (20 µl) foi transplantada para o canal radicular por uma cânula. A esponja de gelatina foi colocada sobre a suspensão no orifício do canal radicular sem pressão, e a cavidade foi selada com CIV e resina composta. Os dentes foram ainda cobertos com uma coroa de revestimento de resina dura temporariamente com cimento temporário de policarboxilato nos pacientes 1 e 3.</p> | <p>Cinco pacientes incluídos. Nenhum evento adverso relacionado ao transplante de células foi observado por exame de sangue e urina e eletrocardiograma de doze derivações durante 24 semanas. Os exames clínicos não demonstraram dor pós-operatória, incluindo dor à percussão e sensibilidade, em todas as visitas de acompanhamento até 24 semanas. Os exames radiográficos não mostraram alterações significativas nas áreas periapicais relacionadas à terapia celular. A lesão periapical diagnosticada antes do transplante foi reduzida em tamanho e radiolucidez durante 24 semanas de seguimento. No paciente 2 houve pequeno alargamento do espaço do ligamento periodontal em 24 semanas. A avaliação da sensibilidade pulpar por EPT foi realizada em todos os pacientes. O EPT demonstrou uma resposta negativa antes do transplante de células. Houve uma resposta positiva após 4 semanas em quatro pacientes, sugerindo reinervação funcional no tecido pulpar regenerado. Paciente 2 apresentou resposta negativa após 24 semanas de seguimento. Em seguida, o SI nos canais radiculares do tecido regenerado foi examinado por RM. O canal pulpectomizado antes do transplante de células serviu como controle negativo, mostrando baixo SI em todo o canal radicular. O SI da RM nos dentes afetados demonstrou uma diminuição gradual após o transplante. O SI na parte coronal às 12 semanas foi significativamente maior em comparação com a parte coronal às 24 semanas (P < 0,05), sugerindo regeneração incompleta da polpa na parte coronal às 12 semanas. A avaliação do SI no canal radicular aproximou-se da polpa normal em controles não tratados após 24 semanas. Além disso, também não houve diferença significativa no SI entre a parte apical e coronal do canal radicular em 24 semanas, indicando regeneração pulpar completa. O raio-x de 24/28 semanas mostrou obliteração da porção apical aumentada após pulpectomia em três casos. A interpretação radiográfica na TC com 28 semanas demonstrou formação de dentina lateral em</p> | <p>Foi demonstrada a segurança do transplante de MDPSC em dentes pulpectomizados. A eficácia da terapia regenerativa combinatória de MDPSCs com G-CSF para regeneração pulpar/dentina também foi sugerida por EPT, RM e TC. Mais ensaios clínicos randomizados com um grande número de pacientes são necessários antes que a endodontia regenerativa baseada em células-tronco da polpa dentária mobilizadas se torne uma realidade.</p> |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|---|
| | | | <p>três casos. Uma análise da área de baixa densidade pelo software de imagem médica OsiriX demonstrou que os volumes da polpa dentária em 28 semanas diminuíram em comparação com 16 semanas; de 0,0143 cm³ a 0,0125 cm³ no paciente 1 e de 0,0110 cm³ a 0,0081 cm³ no paciente 4, respectivamente.</p> | |
| <p>IOHARA et al., 2018</p> | <p>Avaliar a segurança e eficácia do transplante alogênico de MDPSCs caninos para o dente pulpectomizado. O transplante duplo consecutivo foi ainda avaliado quanto à segurança e eficácia em comparação com o transplante único.</p> | <p>26 cães beagles utilizados e feito a genotipagem do antígeno leucocitário canino (DLA). Tecido da polpa dentária de incisivos laterais superiores isolados dos dentes foram digeridos enzimaticamente. As células pulpares foram isoladas e cultivadas de acordo com protocolo adotado pelos autores. As células foram criopreservadas. Um dia antes do transplante, o canal radicular foi aberto até o ápice com uma lima K nº 25 após a pulpectomia e moldada para 0,55 mm de largura, 0,5 mm do ápice nos incisivos laterais superiores direitos em 14 cães. Para o primeiro transplante alogênico, o antígeno leucocitário do cão (DLA) compatível e incompatível MDPSCs (n = 5, respectivamente) foram transplantados para o canal radicular, células juntamente com 20 µl de suporte de colágeno e 150 ng de G-CSF. Para avaliação toxicológica, os sinais clínicos dos cães foram observados e seu consumo alimentar foi medido diariamente, e seus pesos foram registrados semanalmente. Exames de química de urina por Clinitek AtlasXL foram realizados em 4 e 12 semanas, e exames de sangue por ADIVIA 120 e exames de química de sangue por JCA-BM6070 foram realizadas 4 e 12 semanas após o transplante. Após a extração dos incisivos laterais superiores direitos em 12 semanas, o segundo transplante alogênico das mesmas MDPSCs compatíveis e incompatíveis como o primeiro transplante foi realizado em terceiros incisivos inferiores direito pulpectomizados nos mesmos cães, respectivamente (n = 5). Os testes de segurança foram realizados em 4 e 12 semanas. Os dentes transplantados foram extraídos em 24 semanas seguido de eutanásia. Todos os órgãos foram pesados e examinados macroscopicamente. Além disso, o exame histopatológico de todos os órgãos e tecidos, incluindo os dentes transplantados com tecido periodontal circundante também foi realizado. O exame morfológico do tecido regenerado foi feito. As quantidades relativas de tecido regenerado foram medidas nas seções dos primeiros transplantes de MDPSCs compatíveis (n = 5) e incompatíveis (n = 5), e os segundos transplantes de MDPSCs compatíveis (n = 4) e incompatíveis (n = 5). Os contornos da imagem na tela do tecido regenerado nos canais radiculares foram traçados pela captura de imagens em um microscópio e a área de superfície desses contornos foi determinada usando o software Leica Application Suite. Para análises de neovascularização e inervação, cortes de 5 µm de espessura foram corados com Fluorescein Griffonia Simplicifolia Lectin 1/fluorescein-galanthus nivalis (snowdrop) lectina (BS-1 lectin) (20 µg/ml) e anti-PGP9.5 (1:10.000), respectivamente. As razões dos capilares recém-formados positivos para lectina BS-1 foram calculadas, respectivamente, usando uma contagem dinâmica de células BZ-HIC nos primeiros transplantes de MDPSCs compatíveis (n = 4) e incompatíveis (n = 4), e no segundo transplante de MDPSCs pareadas (n = 5) e incompatíveis (n = 5). Para análise quantitativa da formação da matriz, as seções de cada quatro dentes em 12 semanas após o primeiro e segundo transplante de MDPSCs compatíveis e incompatíveis foram coradas com coloração tricrômica de Masson. As quantidades relativas de área de formação de matriz foram medidas nas seções dos primeiros transplantes de MDPSCs compatíveis (n = 5) e incompatíveis (n = 5), e os segundos transplantes de MDPSCs compatíveis (n = 4) e incompatíveis (n = 3). A área positiva foi analisada</p> | <p>Segurança do transplante alogênico: A avaliação toxicológica não mostrou efeitos adversos na aparência, sinais clínicos, consumo de alimentos e peso corporal por 12 semanas após o primeiro transplante alogênico das MDPSCs de quatro doadores DLA não idênticos, bem como aqueles de três doadores DLA idênticos e um quase idêntico ao DLA. O exame de sangue não demonstrou aumento do número de glóbulos brancos e plaquetas, não demonstrando alorreação em relação às células transplantadas. Os parâmetros químicos do soro e da urina mostraram valores dentro dos intervalos normais em 4 e 12 semanas após o primeiro e o segundo transplante alogênico. Além disso, também não houve evidência de toxicidade ou eventos adversos em 4 e 12 semanas após o segundo transplante de DLA não idêntico e DLA idêntico do mesmo tipo de MDPSCs do primeiro transplante. Nenhuma anormalidade foi causada pelo transplante alogênico em nenhum órgão ou tecido avaliado por exames histopatológicos 12 semanas após o segundo transplante. Em seguida, comparou-se o tecido regenerado após o transplante de MDPSC incompatível com DLA com o transplante de MDPSC compatível no canal radicular pulpectomizado. Tecidos semelhantes a polpa com vasculatura bem desenvolvida foram observados em 12 semanas em ambos os primeiros transplantes alogênicos. Tecidos semelhantes a polpa na morfologia celular, densidade celular e arquitetura da matriz extracelular com algumas células inflamatórias também foram regenerados em 12 semanas em ambos os transplantes incompatíveis e compatíveis com DLA. Células semelhantes a odontoblastos com um processo longo e células semelhantes a osteodentinoblastos foram aderidas à parede da dentina osteo/tubular recém-formada e não foi detectada inflamação nem reabsorção interna/externa. O tecido regenerado foi preenchido no canal radicular em mais de 80% até a junção dentina-esmalte em todos os quatro transplantes. A análise estatística não demonstrou diferença entre os quatro transplantes. A vascularização demonstrada pela coloração de lectina BS-1 também foi semelhante em densidade e orientação nos quatro grupos de transplantes, e não houve diferenças significativas na densidade capilar entre eles. As fibras nervosas coradas pelo anticorpo PGP9 foram observadas de forma semelhante, indicando reinervação. A formação de tecido mineralizado semelhante à dentina foi observada de forma semelhante ao longo da parede dentinária. Não houve diferença significativa na formação da matriz entre os quatro transplantes pela análise morfométrica da área corada</p> | <p>Foi demonstrada a segurança do transplante alogênico incompatível de MDPSC em dentes pulpectomizados. Tecidos pulpares regenerados, incluindo neovascularização e extensão neuronal, foram semelhantes nos transplantes incompatíveis com DLA em comparação com os transplantes compatíveis com DLA, mesmo após o transplante duplo de MDPSCs, sugerindo eficácia para a regeneração total da polpa.</p> |

| | | | | | |
|--------------------------------|---|--|---|--|--|
| | | quantitativamente usando o software Leica Application Suite. | | | |
| XUAN et al., 2018 | Avaliar se a implantação de células-tronco da polpa decidua humana autóloga (hDPSCs) poderia regenerar o tecido pulpar tridimensional (3D) perdido, restaurar a função pulpar e promover o desenvolvimento radicular. | 40 pacientes com necrose pulpar traumática alocados aleatoriamente na proporção de 3:1 para o grupo experimental e grupo controle de tratamento de apexificação. No grupo experimental (30 pacientes), um canino decíduo superior foi escolhido para extração pulpar e o incisivo lesado foi implantado com agregados de hDPSC derivados da polpa do dente canino autólogo. No grupo controle (10 pacientes), o incisivo lesado foi tratado por apexificação utilizando hidróxido de cálcio. Os resultados primários do ensaio clínico incluíram sensação nos dentes incisivos implantados em hDPSC, avaliada pelo teste elétrico de polpa, formação vascular avaliada por fluxometria de laser Doppler e formação de nervos sensoriais e vasos sanguíneos, indicado pela análise histológica. Os resultados secundários incluíram aumento do comprimento da raiz e diminuição da largura do forame apical com base na análise de TC. O protocolo clínico foi composto por sete sessões, e as sessões de acompanhamento ocorreram em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o tratamento. Na primeira visita, o canal radicular foi preparado e desinfetado com métodos endodônticos convencionais em ambos os grupos após o exame TC inicial. Na segunda visita, 1 mês depois, foi realizado o implante de hDPSC para os pacientes do grupo experimental e o tratamento tradicional de apexificação para os pacientes do grupo controle. Na terceira, quarta e sexta visitas (1, 3 e 9 meses após o tratamento), foram realizados exames clínicos e raio-x digital em todos os pacientes. Na quinta e sétimas visitas (6 e 12 meses após o tratamento), os pacientes foram avaliados por meio de TC, fluxometria com laser Doppler e teste pulpar elétrico. O raio-x avaliou o alongamento radicular e o fechamento do forame apical. Fluxometria com laser Doppler e teste pulpar elétrico avaliaram a vascularização dos dentes tratados e o retorno da sensibilidade em resposta a estímulos de temperatura. A TC foi realizada para medir o comprimento da raiz e a largura do forame apical. Complicações e eventos adversos foram registrados para todos os pacientes. Também foi realizado exame clínico dos pacientes com implantação de hDPSC 24 meses após o tratamento. Os dentes com polpa regenerada foram avaliados pelo exame raio-x, fluxometria laser Doppler e teste pulpar elétrico. Também foram realizados exames de sangue para cada paciente, incluindo: (i) uma diminuição/aumento na porcentagem de subconjuntos de linfócitos T e contagens de subconjuntos de linfócitos T, (ii) uma diminuição/aumento na porcentagem de linfócitos B e contagens de linfócitos B e (iii) uma diminuição/aumento na porcentagem de células NK e contagens de células NK. No momento da coleta de sangue, também foram realizados exames de função hepática, renal e enzimática miocárdica para cada paciente. Além disso, as concentrações de antiestreptolisina O, Proteína C reativa, fator reumatóide, IgA, IgG, IgM, C3 e C4 foram medidos no soro. | positivamente pelo tricrômio de Masson. | 30 dentes receberam um implante autólogo de hDPSC e 10 dentes controle receberam tratamento de apexificação. 4 pacientes do grupo estudo foram excluídos. 36 dentes foram elegíveis para um acompanhamento de 12 meses, 26 dentes estudo e 10 dentes controle. Não foram identificadas complicações durante as 24 horas após a colheita da polpa e implantação de hDPSC. A fluxometria de laser Doppler mostrou o fluxo médio de células sanguíneas como uma leitura linear em unidades de perfusão relativa (PU). As leituras relativas de PU mostraram se correlacionar linearmente com os valores de fluxo sanguíneo. Os testes de formação vascular renderam uma média de $2,81 \pm 0,41$ PU para o grupo tratado com hDPSC e $3,01 \pm 0,44$ PU para o grupo controle, respectivamente. Todos os incisivos testados apresentavam raízes imaturas com ápices incompletamente formados e evidência de dor à percussão no exame clínico. Durante a primeira visita, foi realizado uma preparação e desinfecção completa do canal radicular com consequente controle da periodontite apical. Exames de TC foram tirados antes da implantação ou apexificação aos 6 e 12 meses após o tratamento. Em um paciente que recebeu implante de hDPSC, o comprimento da raiz foi aumentado e o forame apical foi fechado 12 meses após a cirurgia; tais alterações não foram observadas no grupo controle. O alongamento da raiz e o fechamento do forame apical indicaram que o implante hDPSC apoiou o desenvolvimento e a manutenção da raiz. Imagens 3D representativas mostraram que a raiz do dente foi alongada em 6 e 12 meses após a implantação de hDPSC. Além disso, polpa dental recém-regenerada expressou o marcador neuronal NeuN. A sobreposição de coloração NeuN e DAPI indicou geração de nervo após implantação de hDPSC. No entanto, as células da polpa dental de controle não expressaram NeuN. Não foi observado nenhum efeito colateral significativo 12 meses após a implantação de hDPSCs, assim como, a remoção da polpa dentária dos caninos não influenciou na reabsorção da raiz ou do material obturador. Após 24 meses de acompanhamento de 20 pacientes, todos os exames laboratoriais apresentavam normalidade. Os exames de raio-x não evidenciaram inflamação periapical, mas evidenciaram desenvolvimento radicular contínuo. Fluxometria de laser Doppler e teste de polpa elétrica foram utilizados para os dentes incisivos implantados desses 20 pacientes. A análise de fluxometria mostrou um aumento médio na formação vascular 24 meses após o tratamento. O teste de polpa elétrica mostrou uma diminuição média na sensação aos 24 meses após o tratamento. | Embora tenha-se descoberto que a implantação autóloga de hDPSC pode ser uma abordagem eficaz para regenerar a polpa funcional em dentes jovens, não se sabe se as hDPSCs alógenicas serão úteis para a regeneração pulpar. O estudo mostrou que o implante autólogo de hDPSC é uma abordagem segura por até 24 meses, mas é necessário um acompanhamento de longo prazo para observar total segurança e eficácia. É interessante que as hDPSCs implantadas são capazes de se reorganizar em polpa dentária 3D e que os dentes incisivos implantados mostraram alguma recuperação, embora os mecanismos ainda não estejam claros. |
| PELLISSARI et al., 2018 | Analisar as características histológicas do tecido | Terceiros molares impactados com rizogênese incompleta foram coletados e descontaminados. A papila apical foi descolada com pinça cirúrgica e cortada em pequenos pedaços seguido de digestão enzimática em solução de colagenase I. Após | No grupo estudo após 21 dias todos os espécimes mostraram um tecido conjuntivo celularizado composto de células roliças fusiformes e algumas células estreladas. A MEC era de um tecido | O modelo de estudo mostrou que as células da papila apical | |

| | | | | |
|---------------------------------|---|--|---|---|
| | <p>neoformado em um modelo de bioengenharia pulpar, selecionando a papila apical humana como fonte celular, imersa em <i>scaffold</i> sem fatores de crescimento e associada com coroas vazias tratadas com EDTA.</p> | <p>centrifugação, as células foram ressuspensas em meio e cultivadas. Os germes dos primeiros molares foram dissecados do osso da mandíbula de camundongos CD-1 recém-nascidos (8 dias de idade) e armazenados em 1-PBS. O tecido mole foi removido usando uma pinça ultrafina. As coroas de tecido duro remanescentes (dentina e esmalte) foram diretamente para PBS 1- para preservar as proteínas dentinárias. Em seguida, as coroas foram tratadas com TrypLE por 3 horas sob agitação para remover restos de tecido pulpar. Em seguida, a superfície dentinária foi tratada com EDTA 0,2%. Para comprovar a eficácia do procedimento, uma amostra das coroas foi submetida a processamento histológico, e os cortes foram corados com HE. Para o grupo de estudo, foi construído um construto contendo as células da papila apical humana em PuraMatrix associadas à câmara da coroa do dente. Para o preparo da amostra, as coroas pré-tratadas foram preenchidas com 0,1mL (volume aproximado da coroa) PuraMatrix a 0,15% contendo 105 células/mL. As construções foram transplantadas sob a cápsula renal de camundongos imunodeficientes combinados graves. Após 21 e 28 dias, os animais foram eutanasiados, e as amostras foram dissecadas e processadas para análise histológica. Coroas com apenas PuraMatrix (sem células) e coroas vazias (sem células e PuraMatrix) foram transplantadas como grupos controle. Para rastrear as células humanas transplantadas, foi realizado imunohistoquímica anti-lamina A. Feita uma análise histológica e imuno-histoquímica.</p> | <p>conjuntivo pobre em fibras, apresentando vasos e livre de inflamação. Em contato com a superfície dentinária, células fusiformes estabelecendo um revestimento. Neste grupo, após 28 dias, um tecido conjuntivo frouxo preencheu as coroas, semelhante ao tecido observado aos 21 dias. No grupo controle, composto por coroas apenas com PuraMatrix, após 21 dias, tecido conjuntivo frouxo pouco celularizado. A maioria das células fusiforme, havendo algumas células triangulares. MEC escassa de fibrilas, vasos funcionais, e infiltrado inflamatório discreto e difuso. Células semelhantes a odontoblastos estavam ausentes. Tecido conjuntivo denso circundava a coroa transplantada. Os espécimes pós-transplante de 28 dias mostraram as mesmas características que os de 21 dias. Como segundo grupo de controle, coroas vazias. Após 21 dias, tecido mixomatoso pouco celularizado estava presente, majoritariamente povoado por células fusiformes com dispersos de forma triangular. Vasos funcionais estavam presentes, como observado nos outros grupos. Discreto infiltrado inflamatório mononuclear difuso e alguns neutrófilos. Os espécimes de 28 dias pós-transplante mostraram as mesmas características que os de 21 dias. A avaliação quantitativa mostrou maior celularidade no grupo de estudo em comparação com os grupos de controle (P <.0001). No grupo de estudo, observou-se células positivas para lâmina A. Nos grupos de controle sem células transplantadas, a positividade não foi detectada. No grupo de estudo, foi detectado células positivas para DSPP e DMP-1. Essas células eram fusiformes e estavam em contato com a dentina tubular. As amostras dos grupos controle foram totalmente negativas para o marcador.</p> | <p>transplantadas humanas misturaram-se com as células hospedeiras e formam um tecido viável vascularizado. A presença das células implantadas, evidenciada pela lâmina A, mostra que o PuraMatrix permite a manutenção, proliferação e diferenciação das células. Também se conclui que as células da papila apical são capazes de se diferenciar em células semelhantes a odontoblastos sem o uso de fatores de crescimento exógenos.</p> |
| <p>MEZA et al., 2019</p> | <p>Descrever uma terapia celular autóloga regenerativa usando CTMs de polpa dentária inflamada e L-PRF em um dente permanente maduro.</p> | <p>Remoção da cárie foi realizada, tecido pulpar foi exposto e a hemostasia não pôde ser alcançada após 5 minutos. Acesso endodôntico foi feito, realizada irrigação com soro fisiológico estéril. O tecido pulpar foi removido com extrator de polpa estéril e colocado em tubo Falcon de 15 mL com 3 mL de uma solução preparada no laboratório com 48 mL solução salina tamponada com fosfato (PBS), 2 mL de penicilina/estreptomina e 250mL 80mg/mL de gentamicina. O comprimento de trabalho foi determinado em 23 mm usando um localizador apical. O canal foi instrumentado com lima K n° 35. A amostra foi transportada para o laboratório de GMP em menos de 1 hora para iniciar as culturas celulares. O canal radicular foi irrigado com 20 mL de NaOCl a 1,5% e, em seguida, irrigado com 20 mL de solução salina estéril; finalmente, o canal foi seco com pontas de papel estéreis (#40). O canal radicular foi revestido com hidróxido de cálcio, e o dente selado com CIV. As células tronco foram armazenadas e cultivadas de acordo com protocolo adotado pelos autores. O paciente retornou, assintomático, para a segunda consulta após 4 semanas. Após isolamento, a medicação intracanal foi retirada, irrigando com EDTA 17%. O canal radicular foi seco com pontas de papel #60. O sangramento no canal foi induzido por laceração dos tecidos apicais com lima K n° 10. O coágulo PRF foi imediatamente introduzido no canal radicular e as DPSCs foram inoculadas no coágulo. Uma membrana de colágeno foi colocada no terço cervical do dente, que foi selado com biodentina e CIV.</p> | <p>36 meses de acompanhamento. O resultado foi avaliado radiograficamente e clinicamente. O paciente permaneceu completamente assintomático, clinicamente, nenhuma sensibilidade à percussão ou palpação foi notada, e o exame periodontal não revelou profundidade de bolsa maior que 3 mm e mobilidade fisiológica normal. No último exame, o dente apresentou resposta tardia ao teste frio e o teste pulpar elétrico foi responsivo. O exame radiográfico mostrou área periapical normal. A imagem de TC mostrou estruturas ósseas periapicais intactas. Além disso, mostrou formação de ponte dentinária no terço médio da raiz e calcificação do canal em seu terço apical. Testes de vitalidade usando fluxo de laser Doppler mostraram que as unidades médias de perfusão estavam baixas tanto no dente controle quanto no dente tratado. Apesar disso, apresentavam características de pulso, indicando perfusão sanguínea nos dentes. Nenhum evento adverso foi registrado durante o desenvolvimento desta terapia.</p> | <p>Limitação do caso é a impraticabilidade clínica devido ao alto custo da terapia e à necessidade de um laboratório de GMP para seu desenvolvimento. No entanto, os resultados mostram que este protocolo clínico é uma nova alternativa para casos clínicos semelhantes. Estudos controlados randomizados são necessários para confirmar os efeitos promissores do uso de DPSCs autólogos e matriz L-PRF em REPs para dentes permanentes maduros.</p> |

| | | | | |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| <p>HUANG et al., 2019</p> | <p>Investigar o potencial de regeneração pulpar via transplante autólogo da polpa de dente decíduo em dentes permanentes necróticos imaturos usando um modelo experimental de cão.</p> | <p>6 cães Beagle, em cada animal, 10 dentes (quatro incisivos superiores e os seis incisivos inferiores) foram usados em um desenho de boca dividida, de modo que 30 dentes serviram como grupo experimental; os dentes contralaterais (n = 30) serviram como controles. Raio-x inicial para comprovar dentes imaturos e ápice aberto. Cavidades de acesso foram preparadas sem isolamento, as polpas extirpadas e os canais radiculares foram expostos à cavidade oral por 2 semanas para permitir o estabelecimento de biofilmes e inflamação. Transplante autólogo de polpa para dentes experimentais e revascularização tradicional para dentes controle. Primeiro, os canais foram irrigados com 20 mL de NaOCl a 1,5%, seguido de 20 mL de solução salina estéril e secos com papel absorvente. Os canais foram preenchidos com pasta antibiótica tripla (ciprofloxacina, minociclina e metronidazol). As cavidades foram seladas com CIV. Quatro semanas depois, os canais foram irrigados com 20 mL de solução salina estéril, seguido de 20 mL de EDTA a 17% e uma breve lavagem final com água estéril e secos com papel absorvente. Os dentes do grupo experimental foram submetidos ao transplante pulpar: a cúspide decídua foi suavemente extraída, a coroa foi removida criando um entalhe circumferencial profundo na junção cimento-esmalte com um disco, seguido de separação da coroa da raiz pela aplicação de pressão digital. O tecido pulpar foi removido usando uma colher de dentina. O sangramento foi induzido nos dentes permanentes usando uma lima; os tecidos da polpa decídua foram imediatamente implantados no canal radicular. A polpa decídua transplantada foi deixada em contato com o sangue por 1 minuto sem interrupção. O espaço restante foi preenchido com CIV, e posteriormente com resina composta. Os dentes do grupo controle foram tratados seguindo um protocolo tradicional de revascularização. Exames radiográficos foram realizados 3 e 6 meses após o tratamento, para avaliar a cicatrização periapical, fechamento apical e espessamento da parede do canal radicular. A análise histológica em microscópio, os seguintes parâmetros histopatológicos foram avaliados: presença ou ausência de tecido duro novo substancial; a presença ou ausência de cicatrização da inflamação periapical que resultou na redução da radiolucidez; a presença ou ausência de espessamento contínuo da parede do canal radicular; a presença ou ausência de fechamento do forame apical; e a presença ou ausência de uma aparente redução do diâmetro apical. Para avaliar angiogênese, neurogênese e reparo e/ou regeneração do complexo polpa-dentina foi realizada análise imuno-histoquímica.</p> | <p>Não foram observados comportamento incomuns nos animais. 11 dentes foram excluídos do estudo devido a fraturas coronárias, 25 dentes permaneceram no grupo experimental e 24 no grupo controle. Em comparação com as radiografias feitas antes dos tratamentos, tanto o grupo experimental quanto o controle apresentaram evidências de aumento da cicatrização periapical em 3 meses após a cirurgia, indicada pela redução da radiolucidez, redução do diâmetro apical, aumento da largura do canal radicular e aumento do comprimento da raiz. Aos 6 meses após a cirurgia, houve um aumento acentuado na cicatrização periapical, junto com reduções nos diâmetros apicais e fechamentos dos ápices dos incisivos inferiores, espessamento das paredes do canal radicular e aumento adicional do comprimento radicular em ambos os grupos. Nos parâmetros avaliados, não houve diferenças significativas, incluindo a quantidade de tecido duro novo, cicatrização da inflamação periapical, espessamento das paredes do canal radicular e fechamento do forame apical; no entanto, houve uma redução significativa no diâmetro apical entre o grupo experimental e o grupo controle (P = 0,03). Ambos os grupos exibiram tecido mineralizado recém-depositado ao longo das paredes radiculares e no espaço do canal radicular; no entanto, as características histológicas deste novo tecido diferiram entre os dois grupos. No grupo experimental, a coloração HE revelou a presença de novo tecido semelhante à dentina ao longo das paredes do canal, com mudanças na orientação dos túbulos dentinários. O grupo controle apresentou deposição de tecido cementário, que estava presente de forma dispersa dentro das fossas ósseas. Na imuno-histoquímica anti-DSP, as células odontoblásticas foram encontradas amplamente distribuídas no tecido regenerativo do grupo experimental. Em contraste, poucos odontoblastos foram observados no grupo controle, semelhante aos achados da análise de coloração HE. Em ambos os grupos, o tecido conjuntivo recém-formado dentro dos canais parecia em vasos e tecido fibroso.</p> | <p>Usando um modelo de cão, este estudo forneceu evidências de que a implantação de tecido pulpar de dente decíduo pode produzir resultados clínicos, radiográficos e histológicos favoráveis. Esses resultados sugerem que o transplante autólogo de polpa de dente decíduo pode ser usado como uma nova e eficaz abordagem de tratamento de base biológica para facilitar a regeneração da polpa dentária em dentes permanentes jovens e necróticos. Sendo um procedimento simples e conveniente, mas são necessários mais estudos, incluindo ensaios clínicos, antes que tal abordagem possa ser recomendada para aplicação clínica.</p> |
| <p>LING et al., 2020</p> | <p>Comparar as características biológicas de células-tronco da polpa dentária (DPSCs) e células-tronco derivadas da polpa dentária inflamada (I-DPSCs) in vitro e seu potencial de regeneração em pré-molares imaturos de Beagle.</p> | <p>Um cão beagle foi utilizado. Foi realizado radiografias dos pré-molares para garantir que o ápice estivesse aberto. Posteriormente, as câmaras pulpares dos 5 pré-molares direitos foram abertas. As câmaras pulpares foram expostas por 2 semanas enquanto os 5 pré-molares esquerdos estavam intactos. Em seguida, os tecidos pulpares de todos os 10 pré-molares de ambos os lados foram extraídos e os canais radiculares foram preenchidos com pasta de hidróxido de cálcio. As polpas extraídas dos pré-molares direitos foram denominadas "polpas dentárias inflamadas" e as demais foram denominadas "polpas normais". Foi feita avaliação histológica e imuno-histoquímica das polpas, 2 inflamadas e 2 normais. Foi feita a caracterização de DPSCs e I-DPSCs assim como sua proliferação. 20 raízes de 10 pré-molares de ambos os lados foram irrigadas com 10 ml de NaOCl 1,25% e solução salina estéril. Posteriormente, as células foram transplantadas em cada raiz dos pré-molares direitos, misturados com PuramatrixMT como um scaffold. Para o grupo experimental, I-DPSCs foram transplantados nas 10 raízes dos pré-molares direitos, e para o grupo controle, DPSCs</p> | <p>Após exposição pulpar por 2 semanas, não houve sinais de infecção. Fibras colágenas claras e um grande número de células fibrosas com pouca infiltração linfocitária nas polpas dentárias normais. Para dentes com polpa inflamada, múltiplos linfócitos com núcleos menores e tingidos. I-DPSCs possuíam características biológicas semelhantes às DPSCs, ambas mostraram morfologia típica de fibroblastos, as curvas de crescimento celular mostraram que todas as taxas de crescimento foram semelhantes para DPSCs e I-DPSCs em 1, 3 e 5 dias, mas significativamente maiores para I-DPSCs após 7 dias. Quanto ao potencial de diferenciação osteogênica/odontogênica os resultados mostraram que os níveis de expressão de ALP, BSP e DSPP foram maiores em I-DPSCs do que em DPSCs. Após 3 meses, todas as restaurações estavam intactas e não havia sinais de infecção em nenhum grupo. As</p> | <p>Em conclusão, o estudo verificou que não houve diferenças significativas entre DPSCs e I-DPSCs em termos de proliferação e potencial de diferenciação osteogênica/odontoblástica. Após a implantação em dentes caninos maduros por 3 meses, tecidos vitais puderam ser observados em ambos os grupos DPSC e I-DPSC, com diferença</p> |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|--|
| | | foram transplantados para as 10 raízes dos pré-molares esquerdos. Após 3 meses, todas as raízes dos grupos experimental e controle foram extraídas e as análises histológicas foram realizadas. Os dentes anteriores foram extraídos como controles normais. | radiografias não mostraram inflamação perirradicular, e evidenciou o desenvolvimento das raízes de todos os dentes nos grupos experimento e controle. No grupo experimento, a avaliação histológica revelou tecido vital regenerado observado em todas as raízes. No grupo controle, tecido vital também pode ser observado em todas as raízes. Não foram observadas diferenças significativas na regeneração tecidual entre os grupos. Análise histológica mostrou grande quantidade de tecido regenerado nas raízes, observando-se dentina regenerada em ambos os grupos. Tecido conjuntivo fibroso irregular e vasos sanguíneos podem ser observado nas raízes com poucas células, comparado com as raízes dentárias normais, o tecido regenerado no espaço era semelhante à polpa, semelhante ao osso e semelhante à dentina, mas com odontoblastos observados. | significativa. Os resultados sugeriram que as DPSCs podem ser uma nova e viável fonte de células para regeneração de problemas e podem fornecer uma nova opção de tratamento para pulpite em dentes permanentes imaturos. |
| JERMAH JOSEPH et al., 2021 | Descrever os achados clínicos e radiográficos de um REP bem sucedido de um dente permanente imaturo não vital com periodontite apical, usando membrana amniótica. | Paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, relatou trauma nos dentes anteriores superiores. Nenhum achado significativo estava presente no exame extraoral. O exame intraoral revelou um estado de dentição mista com fratura Classe I de Elli do dente 11 e fratura Classe II de Elli do dente 21. Ambos os dentes estavam sensíveis à percussão vertical. O exame radiográfico revelou um ápice aberto em relação aos dentes 11 e 21 sem quaisquer sinais de patologia periapical. Na quarta consulta, o paciente queixou-se de dor ao morder em relação ao 11, e era visivelmente sensível à percussão vertical. No exame radiográfico, observou-se alargamento do ligamento periodontal apical de 11, exibindo uma pontuação de índice periapical de 2, sugerindo assim um diagnóstico de necrose pulpar e periodontite apical sintomática. A abertura do acesso foi feita sob anestesia local e isolamento. O tecido pulpar necrótico foi extirpado; o canal radicular foi então irrigado com 20 mL de NaOCl a 1% e solução salina. Após a determinação do comprimento de trabalho, a dentina coronal foi selada usando um agente adesivo e um medicamento intracanal foi colocado na forma de mistura de antibiótico triplo (ciprofloxacina, metronidazol e minociclina). Foi realizado curativo com CIV. O paciente foi chamado de volta após 2 semanas, onde o acesso foi recuperado. Após a secagem dos canais, uma folha de 2 cm × 2 cm de membrana amniótica foi cortada em aproximadamente 1 mm × 1 mm, umedecida com soro fisiológico, dobrada com auxílio de uma pinça e colocado no canal até 3-4 mm aquém do orifício. MTA foi colocado sobre a membrana amniótica até que câmara pulpar e a restauração de CIV fosse feita. Radiografia pós-operatória foi feita logo após. | No retorno do 3º mês, o paciente estava assintomático e a avaliação radiográfica revelou um aumento no comprimento da raiz com o ápice em direção ao fechamento com uma razão de raiz da coroa de 0,98. Na avaliação radiográfica do 6º mês, a raiz mostrou aumento contínuo do comprimento com o ápice fechado. No entanto, não houve grandes alterações na espessura da parede do canal radicular. No 9º mês de acompanhamento, a radiografia periapical mostrou fechamento completo do ápice radicular com uma razão de raiz da coroa de 0,86. O dente regenerado apresentou resposta positiva semelhante aos dentes adjacentes (dentes 12 e 22) ao teste elétrico pulpar. A radiografia periapical de 12 meses mostrou ápice fechado sem qualquer anormalidade periapical em relação a 11; no entanto, o dente 21 apresentou um ápice radicular imaturo. Clinicamente, os dentes 11 e 21 eram assintomáticos e não eram sensíveis à percussão. O relatório da TC revelou ápice fechado e nenhuma patologia periapical no dente 11, enquanto o dente 21 mostrou um ápice aberto com uma radiolucência periapical bem definida, sugestiva de um cisto periapical. Com base nesse achado radiográfico incidental, o REP foi iniciado em relação ao dente 21. | A membrana amniótica é um material promissor para ser utilizado na revascularização de dentes permanentes imaturos. Quando utilizado para o mesmo, resulta em desenvolvimento radicular continuado, indicando assim a revascularização bem sucedida. |
| CHEN et al., 2021 | Elucidar os efeitos de Pequenas vesículas extracelulares (sEVs) originados de células-tronco da polpa dentária humana pré-condicionadas com Lipopolissacarídeos (LPS) (hDPSCs) na regeneração da polpa dentária. | hDPSCs foram coletadas de dentes livres de cárie de adultos. Tecidos de polpa saudáveis foram cuidadosamente separados para isolar hDPSCs, células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMSCs) foram obtidos de ratos; para a indução da diferenciação, BMSCs e hDPSCs foram cultivadas em meio de indução de osteogênese e adipogênese e posteriormente coradas com oil red O e alizarin red S, respectivamente. Os sEVs foram coletados e identificados, bem como, rotulados. 21 ratas foram divididas em 7 grupos, e os 2 primeiros molares inferiores de cada rato foram selecionados (n= 56 dentes). Os dentes molares foram acessados, após a remoção do tecido pulpar, o comprimento de trabalho foi determinado usando uma lima K 10 e uma radiografia periapical. Hidróxido de cálcio foi usado como medicação intracanal por 1 semana para posterior desinfecção. Diferentes tratamentos foram usados para diferentes grupos da seguinte forma: (1) tecido pulpar normal, sem | Algumas amostras foram excluídas após morte acidental de ratos ou queda dos materiais restauradores. O número de amostras foram: (1) normais, n= 56; (2) L-sEVs, n= 55; (3) N-sEVs, n= 54; (4) BMSCs, n= 53; (5) BMSC1L-sEVs, n= 54; (6) BMSC1N-sEVs, n= 53; e (7) controle, n= 52. hDPSCs e BMSCs isolados foram multipotentes e mantiveram seus marcadores de superfície durante a passagem e apresentaram tempo de incubação prolongado. O tratamento com L-sEV levou a um aumento significativo da capacidade de formação de vasos de BMSCs em comparação com os grupos controle e N-sEV. Os resultados com H&E mostraram que as estruturas histológicas das BMSCs1L-sEVs e L-sEVs foram mais próximos aos dos grupos normais com | O estudo concluiu que o LPS altera o conteúdo de sEVs derivados de DPSC. Os LsEVs internalizados mediam a proliferação, migração e diferenciação de BMSCs, facilitando ainda mais a regeneração da polpa dentária por meio da cicatrização funcional. Os resultados do estudo fornecem novos <i>insights</i> |

| | | | | |
|------------------------------------|--|---|---|---|
| | | <p>manipulação; (2) L-sEVs; (3) N-sEVs; (4) BMSCs; (5) BMSC1L-sEVs; (6) BMSC1N-sEVs; e (7) controle; após a implantação, o dente foi selado com MTA e resina fluida. 30 dias após a operação, os ratos foram sacrificados. As amostras foram desidratadas através de uma série graduada de etanol, incluídas em parafina, cortadas em fatias e expostas à coloração de hematoxilina-eosina (H&E) e Masson. Além disso, A imunohistoquímica foi realizada. As seções coradas com H&E e Masson foram avaliadas por patologistas profissionais de forma cega. Assim, a análise quantitativa da coloração foi realizada medindo a densidade óptica média usando o software ImageJ.</p> | <p>mais vasos sanguíneos e tecidos conjuntivos soltos incorporados com fibroblastos. No entanto, os tecidos do BMSC, BMSC1 N-sEV e N-sEV continham menos vasos sanguíneos e mais tecidos de mineralização. Não foram observadas estruturas no grupo controle. A densidade da fibra de colágeno no tecido regenerado foi aumentada em comparação com a dos grupos normais. Fibras de colágeno em BMSCs1 LsEVs e L-sEVs foram dispostos ao longo da parede dentinária incorporados com vasos sanguíneos abundantes. No entanto, uma quantidade considerável de depósitos de colágeno dispostos desordenadamente difundidos no canal radicular foram identificados em BMSCs1N-sEVs e NsEVs, bem como BMSCs. A quantidade de vasos sanguíneos corados por CD34 em BMSCs1L-sEVs e L-sEVs foi maior do que nas BMSCs1N-sEVs, N-sEVs e BMSCs. No entanto, a quantidade de colágeno I em BMSCs, BMSC1N-sEVs e N-sEVs foi maior do que em L-sEVs, BMSC1L-sEVs e normais. A expressão de TGF-β foi maior nos grupos experimentais em comparação com a dos grupos normal e controle. A expressão de TGFβ foi o mais alto em BMSCs e BMSC1 L-sEVs seguido por L-sEVs, N-sEVs e BMSCs1N-sEVs.</p> | <p>sobre a capacidade de regulação dos sEVs liberados por hDPSCs pré-condicionados com LPS envolvidos na regeneração da polpa dentária, o que pode ser usado como uma nova estratégia de tratamento clínico. No entanto, os mecanismos pelos quais sEVs originários de hDPSCs pré-condicionadas com LPS exercem suas propriedades permanecem obscuras.</p> |
| <p>FEITOSA et al., 2021</p> | <p>Descrever os procedimentos clínicos para o autotransplante de polpa dentária e realizar um acompanhamento clínico de 9 meses.</p> | <p>3 pacientes com necessidade endodontia em pré-molar unirradicular e exodontia de terceiro molar foram recrutados. Radiografia panorâmica inicial e imagens de TC do dente que necessitava de tratamento endodôntico foram realizadas. Todos os dentes foram diagnosticados com necrose pulpar mostrando radiolucência periapical. A extração do terceiro molar foi realizada sem odontosecção e com lesão mínima do dente. Os dentes extraídos foram brevemente armazenados em solução salina esterilizada e o local foi suturado. Os pré-molares que necessitaram de tratamento endodôntico foram anestesiados e isolados com dique de borracha, e o acesso à câmara pulpar foi executado. A instrumentação do canal foi realizada com limas rotatórias e irrigação com solução triantibiótica (ciprofloxacin, minociclina e metronidazol). Não foi realizado sangramento apical porque o protocolo clínico não foi semelhante ao da revascularização. O resíduo da solução irrigadora foi cuidadosamente lavado com solução salina estéril. EDTA na concentração de 17% por 5 minutos para condicionamento dentinário. Esta solução foi lavada duas vezes com solução salina esterilizada e o canal radicular foi levemente seco com um cone de papel absorvente. Enquanto isso, o terceiro molar extraído foi inicialmente cortado com uma pequena serra diamantada em uma peça de mão de baixa rotação. Este primeiro corte penetrou apenas 1 a 2 mm ao redor de todas as superfícies mesial e distal e 3 a 4 mm na superfície oclusal do molar para criar um entalhe sem tocar o tecido pulpar. O entalhe foi pressionado com um sindesmótomo para seccionar os dentes em 2 metades, permitindo a remoção cuidadosa da polpa com pinças pequenas. O tecido pulpar (do dente doador) foi inserido no canal radicular do dente receptor com o auxílio de cones de guta-percha desinfetados para evitar danificar o tecido. O capeamento pulpar direto foi realizado no dente receptor usando Biodentine, cimento de silicato de cálcio, e CIV modificado por resina foi aplicado. A restauração de resina foi posteriormente realizada. Após a checagem/ajustes oclusais, o paciente foi liberado com prescrição de ibuprofeno 600 mg 8/8h por 3 dias. Os pacientes foram agendados para retorno a cada</p> | <p>Os 3 pacientes não relataram sintomas nos primeiros 3 meses após os procedimentos. No seguimento de 3 meses, todos os pacientes relataram leves pontadas na região periapical do dente receptor, que começaram após 40 dias e ocorreram durante os 2-3 meses iniciais após o procedimento. Nenhuma resposta ao teste de vitalidade pulpar elétrica foi detectada no seguimento de 3 meses. Os pacientes apresentaram uma redução da radiolucência periapical no seguimento de 6 meses. Além disso, os testes elétricos de vitalidade pulpar resultaram em uma resposta de vitalidade positiva com amperagem semelhante à dos dentes intactos do mesmo paciente. Após 1 ano do autotransplante, a regressão completa das lesões periapicais foi verificada para os pacientes 1 e 2 enquanto a radiolucidez no paciente 3 foi quase totalmente diminuída. A vitalidade pulpar positiva foi confirmada e a revascularização foi ainda comprovada por imagem Doppler na região periapical de cada dente submetido ao procedimento de autotransplante. Nenhum sinal de complicações endodônticas/periodontais foi observado para todos os pacientes no seguimento de 1 ano. Os 3 casos ainda estão sendo monitorados.</p> | <p>Principais limitações do protocolo são pacientes sem terceiros molares pensados para doação de polpa ou dentes com abscesso/purulência. O procedimento clínico deve ser aprimorado, pesquisando as melhores soluções irrigadoras e antibióticas, e uma instrumentação ideal. Estudos devem se concentrar na avaliação do transplante de polpa entre pessoas de diferentes famílias e um teste viável para confirmar a compatibilidade genética do transplante. Limitação quanto ao pequeno tamanho da amostra. Portanto, estudos devem focar em um número maior de pacientes, ensaio clínico randomizado, pois apresenta-se como</p> |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | 3 meses. Em cada retorno, eles foram avaliados por TC (aos 6 e 12 meses) ou radiografia periapical (aos 3 e 9 meses), teste elétrico de vitalidade pulpar, oclusal checagem/ajustes de restaurações e imagem ultrassônica Doppler. | | procedimento promissor. |
| GOMEZ-SOSA et al., 2022 | Fornece evidências de formação óssea periodontal, remodelação do ápice e regeneração da polpa dentária induzida por transplante alogênico de BM-MSCs em um dente que havia sido previamente tratado para canal radicular e ressecção apical. | Paciente de 55 anos, há 25 anos teve um tratamento de canal no 11 e foi realizada cirurgia devido à presença de um trato sinusal, foi sensível à percussão, mas não teve resposta ao teste pulpar. A guta-percha e o cimento foram eliminados com limas rotatórias, e o comprimento de trabalho medido com localizador apical. O canal foi limpo e moldado até o ápice #80 e irrigado com NaOCl a 5,25%. Hidróxido de cálcio foi usado como medicamento intracanal e selado com CIV. Após 3 semanas, o canal foi irrigado com EDTA 17%, enxaguado com solução salina e seco. O dente não apresentava evidência de infecção. A medula óssea foi obtida da crista ilíaca posterior do doador. As células mononucleares foram isoladas usando gradiente Ficoll-Hypaque e cultivadas. Para transplante de MSC, essas células foram descongeladas e expandidas. Uma amostra de sangue foi obtida do paciente para produzir plasma rico em plaquetas (PRP). MSCs foram misturados com PRP, e uma solução de 5% CaCl ₂ /trombina foi adicionado a cada frasco. A mistura de MSCs/PRP foi imediatamente implantada no canal radicular antes da formação do coágulo. MTA foi colocado para selar o canal, e a cavidade de acesso foi selada com resina composta. Nenhuma infecção ou sinais inflamatórios foram observados após o transplante. O exame radiográfico foi realizado antes e após 1, 3, 6, 9 e 14 meses pós-transplante. Uma amostra das MSCs/PRP implantadas no dente 11 foi transportado para o laboratório, e os ensaios microbiológicos não mostraram evidência de contaminação. Uma alíquota da mesma amostra foi semeada em uma placa de 24 poços e avaliada quanto ao crescimento e migração de MSC. | Após 3 meses do transplante, uma área radiopaca foi observada no terço médio do canal com evidência de regeneração radicular no local em que foi removido. Após 14 meses do transplante de MSC, o dente 11 não era doloroso à percussão ou palpação apical, e mostrava sondagem normal (0,3 mm) e mobilidade. A avaliação radiográfica e TC mostrou a ausência da radiolucência periapical que estava presente antes do transplante de MSC. Houve evidência de maior densidade óssea periapical, cicatrização da lesão periapical, presença do espaço do ligamento periodontal ao longo da raiz e remodelação apical quase completa. O dente 11 foi sensível aos testes pulpares frios e elétricos. No entanto, foi menor que o controle (dente 12). | O estudo mostra que o transplante alogênico de MSC induz a regeneração óssea periodontal e remodelação do ápice em um dente não vital maduro. Os resultados também fornecem evidências de que o transplante de MSC induz a regeneração da polpa dentária. |
| CEHRELI; UNVERDI; BALLIKAYA, 2022 | Apresenta o autotransplante de polpa de dente decíduo como suporte para o tratamento endodôntico de base biológica para dentes permanentes jovens necróticos e os resultados clínicos e radiográficos de 12 a 24 meses. | Cinco incisivos superiores previamente traumatizados de quatro pacientes de 8 a 11,5 anos. Na primeira consulta, os incisivos foram isolados e o acesso endodôntico foi obtido. O comprimento do canal foi determinado pelo método radiográfico. Os canais foram irrigados com NaOCl a 2,5%. Após irrigação com solução salina estéril, os canais foram secos com pontas de papel e hidróxido de cálcio foi utilizado como medicação. Na segunda consulta, protocolo de desinfecção e isolamento foi realizado antes dos procedimentos operatórios e os incisivos foram reacessados. O curativo de hidróxido de cálcio foi removido por irrigação de solução salina estéril. Os canais foram irrigados com EDTA a 17%. Nenhum sangramento apical foi induzido antes do autotransplante. Em seguida, uma exposição de polpa, no tamanho de uma cavidade de acesso, foi criada na coroa do canino decíduo doador usando uma broca diamantada estéril. A polpa foi removida em conteúdo suficiente para o dente permanente e inserida suavemente no canal radicular receptor usando cones de guta-percha desinfetados, lubrificados com o volume de sangue do canal radicular canino primário. Uma barreira coronal de MTA foi colocada sobre a folha decídua de <i>scaffold</i> de polpa e selado com CIV. As cavidades de acesso foram restauradas com resina composta. Os pacientes foram agendados para consultas de acompanhamento clínico e radiográfico às 3 e 6 meses e, posteriormente, a cada 6 meses. | Um total de 5 incisivos superiores foram tratados com o protocolo de tratamento endodôntico regenerativo usando autotransplante de polpa decídua. Todos os dentes apresentaram cicatrização perirradicular completa na ausência de sintomas clínicos. Não havia sinal visível de estreitamento ou obliteração do canal radicular. Todos os dentes mostraram um estreitamento rombudo da região apical, em vez de um padrão de fechamento apical cônico típico. Todos os 3 dentes do caso 1 e do caso 2 responderam ao teste de frio aos 12 e 24 meses, respectivamente, enquanto os dentes restantes não responderam ao teste de frio ou EPTs em nenhum período de recuperação. Os caninos decíduos doadores estavam livres de sintomas clínicos e mostraram evidência radiográfica de reabsorção radicular fisiológica junto com reabsorção da pasta de hidróxido de cálcio-iodofórmio | O trabalho sugere que a polpa decídua tem potencial para uso como suporte biológico no tratamento endodôntico regenerativo de dentes permanentes jovens necróticos, de ápice aberto e/ou quase fechado, usando um protocolo simples, sem a necessidade de extrair o dente decíduo doador. No entanto, essas observações devem ser apoiadas por estudos de longo prazo antes. |

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

Um fator importante que deve ser considerado para a realização de tratamentos regenerativos em dentes necrosados é se a presença de bactérias remanescentes no canal radicular pode influenciar de maneira drástica o resultado da terapia celular. Verma et al. 2017 determinaram o efeito de bactérias residuais no resultado da regeneração pulpar mediada por engenharia de tecidos, comparada com protocolos de revascularização convencional. Houve uma associação significativa entre a presença de bactérias residuais e presença de infecção intracanal com a falta de desenvolvimento radicular. A presença de bactérias foi fortemente associada à diminuição do comprimento da raiz e diminuição da espessura da parede do canal na porção apical e porção média da raiz. A presença de bactérias residuais também foi significativamente associada à presença de infecção intracanal, mas não inflamação periapical.

A matriz extracelular (MEC) utilizada no transplante ou cultivo celular tem grande importância para a viabilidade do tratamento regenerativo, pois a MEC fornece uma matriz tridimensional e componentes bioquímicos necessários para a proliferação celular, mantendo o ambiente propício à regeneração. Além de proporcionar ambiente propício à regeneração, a presença de MEC combinada com células tronco pode gerar um tecido fibroso, estrutura rica em vasos e tecido mineralizado semelhante ao produzido por odontoblastos (Bottino et al., 2013; Hu et al., 2017). Jermiah et al. 2021 em relato de caso recente utilizaram a membrana amniótica humana preservada como scaffold para procedimento endodôntico regenerativo (REP) em dente permanente imaturo não vital, descrevendo seus achados clínicos e radiográficos. Como resultado, o paciente apresentou, após acompanhamento de 12 meses, um aumento no comprimento da raiz com posterior fechamento apical, sem nenhuma anormalidade periapical, e, ainda, resposta positiva aos testes de sensibilidade e ausência de sintomatologia. Sendo assim, a membrana amniótica se apresentou como um material promissor para REP de dentes necróticos imaturos.

Além do estudo da MEC no ambiente regulatório da regeneração pulpar, diversos autores buscam compreender os efeitos de outras estruturas na regulação e regeneração da polpa dentária, seja ela regulação parácrina, autóloga ou imune. CHEN et al., 2021 investigaram os efeitos de pequenas vesículas extracelulares (sEVs) derivadas de células tronco da polpa dentária humana pré-condicionadas com lipopolissacarídeos (LPS) - (hDPSCs) na regeneração pulpar. Os resultados do estudo fornecem novos insights sobre a capacidade de regulação dos sEVs liberados por hDPSCs pré-condicionados com LPS envolvidos na regeneração da polpa dentária, podendo ser usado como uma nova estratégia para tratamento clínico regenerativo. Contudo, os mecanismos pelos quais sEVs originários de hDPSCs pré-condicionadas com LPS exercem suas propriedades ainda permaneceram indefinidas.

Outrossim, além da possibilidade de utilização de MEC endógenas ou exógenas, a regeneração pulpar também pode ser obtida por uso de transplante celular alogênico, ou seja, células oriundas de outro indivíduo. Células alogênicas apresentam diversas vantagens em relação ao uso de células autólogas, pois células tronco da polpa dentária as vezes são difíceis de serem obtidas, e, ainda, necessitam de procedimentos cirúrgicos para sua retirada. Além disso, a presença de células alogênicas para terapia celular permite a criação de um banco, economizando tempo, custos financeiros e biológicos e permitindo a confiabilidade de uma boa qualidade. Assim sendo, o tecido pulpar regenerado, além de efetivo, pode ser facilmente encontrado ou extraído, apresentando segurança em seu transplante alogênico e extensão neuronal (Iohara et al., 2018; Pierre-Yves Collart-Dutilleul, 2015). Com isso, Gomez-Sousa et al., 2022 demonstraram em relato de caso que o uso de células estromais mesenquimais (MSCs) alogênicas induziu a regeneração óssea periodontal e remodelação do ápice em dente não vital maduro, fornecendo, também, resultados compatíveis com regeneração pulpar, pois o dente receptor apresentou sensibilidade aos testes pulpares frio e elétrico.

A dificuldade de encontrar possíveis dentes doadores de células para transplante ou cultivo celular emergiu a discussão sobre a possibilidade de busca de células tronco em polpas inflamadas, quais suas diferenças, potencialidades e características biológicas. LING et al., 2020 compararam em estudo in vitro as características biológicas de células tronco da

polpa dentária normal (DPSCs) com as de uma polpa inflamada (I-DPSCs), assim como a potencialidade dessa de regenerar um tecido pulpar adequado. O estudo verificou que não houve diferenças significativas entre DPSCs e I-DPSCs nos termos de proliferação celular e diferenciação osteogênica/odontoblástica. Os resultados sugeriram que as I-DPSCs podem ser uma fonte viável de células para terapia celular, principalmente em casos em que não é possível o transplante alogênico ou o indivíduo não possui células susceptíveis de extração. Meza et al., 2019 em relato de caso descreveram o uso de terapia celular usando MSCs de polpa dentária inflamada e fibrina rica em plaquetas de leucócitos (L-PRF) em dente maduro. Apesar dos altos custos associados à terapia, os autores relataram que a terapia foi bem-sucedida, com o paciente apresentando-se assintomático durante três anos, ausência de sensibilidade à percussão ou palpação, ausência de bolsas, resposta tardia ao teste frio e teste elétrico responsivo. Área periapical normal e a TC revelou estruturas ósseas periapicais intactas.

Além da presença de células tronco em polpas dentárias normais e inflamadas, autores buscam nos dentes decíduos uma nova fonte de células tronco. Sabe-se que as células tronco de polpas decíduas possuem características de MSC com elevada capacidade de proliferação e autorrenovação, sendo de fácil acesso e em grande número, tornando-se de grande valia para a regeneração pulpar (Miura et al., 2003). Xuan et al., 2018 avaliaram se a implantação de células tronco da polpa decídua humana autóloga (hDPSCs) poderia regenerar tecido pulpar de maneira tridimensional, restaurando a função pulpar e promovendo um desenvolvimento radicular. O estudo apontou que as hDPSCs foram seguras e eficazes para regenerar a polpa de maneira funcional, fazendo-o de maneira tridimensional com posterior aumento da largura do forame apical.

Além das formas supracitadas de buscar células para a terapia de regeneração pulpar, a literatura relata a papila dental como uma boa fonte de células na busca por tratamentos regenerativos. Pelissari et al. 2018 analisaram as características histológicas de um tecido neoformado utilizando bioengenharia pulpar, tendo as células da papila apical como fonte de células, imersas em um scaffold sem fatores de crescimento. O modelo de estudo pulpar mostrou que as células da papila apical transplantadas se mesclaram com células hospedeiras formando um tecido vascular e viável, permitindo manutenção, proliferação e diferenciação das células. Observando, ainda, que as células da papila apical são capazes de se diferenciar em células semelhantes a odontoblastos.

Com o avanço nas pesquisas sobre terapia e cultivo celular, surgiu a possibilidade de eliminar essa etapa laboratorial muito onerosa e específica. Vislumbrando, dessa maneira, a realização de um transplante autólogo da polpa, eliminando a necessidade de altos custos com manipulação e reprodução celular. Huang et al., 2019 investigaram o potencial de regeneração pulpar através de um transplante autólogo da polpa dentária de um dente decíduo em dentes permanentes necróticos imaturos de cães. O estudo concluiu que a implantação direta de tecido pulpar de dentes decíduos produz resultados clínicos, radiográficos e histológicos favoráveis. Podendo a técnica ser usada como uma abordagem nova e de base biológica para regeneração pulpar de dentes imaturos. Sendo um procedimento simples e conveniente, entretanto, sem muitos ensaios clínicos para que sua abordagem seja recomendada em aplicações clínicas.

Com uma abordagem semelhante, Cehreli et al. 2022 apresentaram o autotransplante de polpa de dente decíduo como suporte para o tratamento regenerativo em dentes permanentes necróticos e imaturos, a partir de uma série de casos. Um total de 5 incisivos foram tratados com o protocolo, tendo um acompanhamento de 12 e 24 meses. Os autores concluíram que a polpa decídua tem potencial para uso como suporte biológico direto no tratamento endodôntico regenerativo de dentes permanentes necróticos e imaturos, com cicatrização perirradicular completa e ausência de sintomas clínicos. Sendo assim, um protocolo descomplicado, simples e amigável ao paciente, sem necessidade de extração do dente decíduo doador.

Em uma série de 3 casos clínicos, Feitosa et al. 2021 descreveram os procedimentos clínicos para um autotransplante de polpa dentária de terceiros molares em dentes permanentes maduros. Os pacientes apresentaram, após o seguimento de 1 ano, regressão completa das lesões periapicais, verificada para 2 pacientes, enquanto a radiolucidez em 1 paciente foi quase totalmente diminuída, sendo todos os resultados confirmados por tomografia computadorizada. Os dentes apresentaram

resultados positivos no teste elétrico de polpa e a revascularização foi verificada por imagem Doppler na região periapical de cada dente submetido ao procedimento de autotransplante. Nenhum dos 3 casos apresentaram sinais de complicações e os autores permanecem monitorando os pacientes.

Os protocolos e técnicas adotados para o uso de terapia celular variam de acordo com as estratégias da terapia utilizada, seja ela a extração e cultivo celular, ou a extração e transplante autólogo das células (Meza et al., 2019; Nakashima et al., 2017). Seus resultados superiores aos tratamentos endodônticos convencionais e as técnicas de *cell homing*, possibilitam a eliminação dos sintomas, resolução da periodontite apical e espessamento das paredes do canal e, inclusive, revitalização pulpar, com o dente apresentando respostas pulpares positivas a testes térmicos e ao Doppler. Evidentemente que resultados clínicos como esses são padrão ouro no que tange a odontologia conservadora, pois nenhuma especialidade odontológica é capaz de devolver 100% das funções fisiológicas inerentes aos tecidos dentários, tendo, portanto, a endodontia regenerativa mediante terapia celular, um grande papel no caminho de uma odontologia menos invasiva e mais conservadora (Fawzy El-Sayed et al., 2019; Gomez-Sosa et al., 2022; Jermiah Joseph et al., 2021).

Apesar de seus excelentes resultados clínicos, as técnicas de regeneração pulpar ainda apresentam altos custos financeiros e operacionais, tornando-a impraticável na prática clínica diária. Além da difícil realização dos procedimentos clínicos, ainda se faz necessário uma correta regulação dos laboratórios e correta realização de procedimentos de segurança, assim como, tecidos doadores de células tronco viáveis. Porém, a ascensão da nova técnica de autotransplante de polpa, seja ela decídua ou permanente, trouxe subsídios clínicos para diminuição do custo financeiro e operacional com o cultivo celular, eliminando esta etapa clínica da terapia regenerativa, além disso, apresentando protocolos aceitáveis para os pacientes em que nem mesmo extrações dentárias são necessárias. Além de seu alto potencial de aceitação pelos pacientes, a técnica de autotransplante trouxe excelentes resultados no que tange os parâmetros regenerativos do complexo dentino-pulpar (Cehreli et al., 2022; Feitosa et al., 2021; Huang et al., 2019).

5. Conclusão

A literatura converge quanto à possibilidade, exequibilidade e sucesso no uso de células tronco da polpa dentária para regeneração pulpar de dentes com polpa necrótica. Diversos são os protocolos e técnicas adotadas pelos autores, porém, os resultados constataam a potencialidade da terapia celular para a endodontia regenerativa. Apesar de seus excelentes resultados, o uso da terapia celular com células tronco ainda é, nos dias atuais, uma fonte de tratamento inalcançável para a prática clínica. Conclui-se pela necessidade de maiores ensaios clínicos para definição de um protocolo totalmente seguro e eficaz, assim como, estudos prospectivos de acompanhamento dos pacientes submetidos a essas terapias. Na tentativa de expungir os custos e desvantagens inerentes ao uso da terapia celular, surge a técnica de autotransplante de polpa, que possibilita a realização de um autotransplante de células sem a necessidade de manipulação e reprodução celular, diminuindo assim seus custos e dificuldades clínicas. Sendo assim, mostrando-se um forte aliado ao clínico por sua praticidade, resultados e baixos custos operacionais e biológicos.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (número de financiamento: 2015 / 23479-5), CNPQQ (número de financiamento: 308162 / 2014-5) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Código Financeiro 001 da CAPES. Os autores negar quaisquer conflitos de interesse.

Referências

- Bartols, A., Bormann, C., Werner, L., Schienle, M., Walther, W., & Dörfer, C. E. (2020) A retrospective assessment of different endodontic treatment protocols. *PeerJ*. 30;8:e8495.
- Bartols, A., Reutter, C. A., Robra, B. P., & Walther, W. (2016) Reciproc vs. hand instrumentation in dental practice: a study in routine care. *PeerJ*. 28;4:e2182
- Bottino, M. C., Kamocki, K., Yassen, G. H., Platt, J. A., Vail, M. M., Ehrlich, Y., Spolnik, K. J., & Gregory, R. L. (2013) Bioactive nanofibrous scaffolds for regenerative endodontics. *J Dent Res*. 92(11):963-9.
- Cehreli, Z. C., Unverdi, G. E., & Ballikaya, E. (2022) Deciduous Tooth Pulp Autotransplantation for the Regenerative Endodontic Treatment of Permanent Teeth With Pulp Necrosis: A Case Series. *J Endod*. 48(5):669-674.
- Chen, W. J., Xie, J., Lin, X., Ou, M. H., Zhou, J., Wei, X. L., & Chen, W. X. (2021) The Role of Small Extracellular Vesicles Derived from Lipopolysaccharide-preconditioned Human Dental Pulp Stem Cells in Dental Pulp Regeneration. *J Endod*. 47(6):961-969.
- Eramo, S., Natali, A., Pinna, R., & Milia, E. (2018) Dental pulp regeneration via cell homing. *Int Endod J*. (4):405-419.
- Fawzy El-Sayed, K. M., Ahmed, G. M., Abouauf, E. A., & Schwendicke, F. (2019) Stem/progenitor cell-mediated pulpal tissue regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 52(11):1573-1585.
- Feitosa, V. P., Mota, M. N. G., Vieira, L. V., De-Paula, D. M., Gomes, L. L. R., Solheiro, L. K. R., Aguiar-Neto, M. A., Carvalho, D. A. L., & Silvestre, F. A. (2021) Dental Pulp Autotransplantation: A New Modality of Endodontic Regenerative Therapy-Follow-Up of 3 Clinical Cases. *J Endod*. 47(9):1402-1408.
- Gomez-Sosa, J. F., Diaz-Solano, D., Wittig, O., & Cardier, J. E. (2022) Dental Pulp Regeneration Induced by Allogenic Mesenchymal Stromal Cell Transplantation in a Mature Tooth: A Case Report. *J Endod*. 48(6):736-740.
- Hu, L., Gao, Z., Xu, J., Zhu, Z., Fan, Z., Zhang, C., Wang, J., & Wang, S. (2017) Decellularized Swine Dental Pulp as a Bioscaffold for Pulp Regeneration. *Biomed Res Int*. 2017:9342714.
- Huang, Y., Tang, X., Cehreli, Z. C., Dai, X., Xu, J., & Zhu, H. (2019) Autologous transplantation of deciduous tooth pulp into necrotic young permanent teeth for pulp regeneration in a dog model. *J Int Med Res*. 47(10):5094-5105.
- Iohara, K., Utsunomiya, S., Kohara, S., & Nakashima, M. (2018) Allogeneic transplantation of mobilized dental pulp stem cells with the mismatched dog leukocyte antigen type is safe and efficacious for total pulp regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 27;9(1):116.
- Joseph, E. J., Karuna, M. Y., Rao, A., Rao, A., & Nayak, A. P. (2021) A novel regenerative endodontic procedure in a traumatized immature tooth using amniotic membrane. *Dent Res J (Isfahan)*. 2021 Apr 6;18:28.
- Ling, L., Zhao, Y. M., Wang, X. T., Wen, Q., & Ge, L. H. (2020) Regeneration of Dental Pulp Tissue by Autologous Grafting Stem Cells Derived from Inflammatory Dental Pulp Tissue in Immature Premolars in a Beagle Dog. *Chin J Dent Res*. 23(2):143-150.
- Luke, A. M., Patnaik, R., Kuriadom, S., Abu-Fanas, S., Mathew, S., & Shetty, K. P. (2020) Human dental pulp stem cells differentiation to neural cells, osteocytes and adipocytes-An in vitro study. *Heliyon*. 2020 6(1):03054.
- Meza, G., Urrejola, D., Saint-Jean, N., Inostroza, C., López, V., Khoury, M., & Brizuela, C. (2019) Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: A Case Report. *J Endod*. 45(2):144-149.
- Miura, M., Gronthos, S., Zhao, M., Lu, B., Fisher, L. W., Robey, P. G., & Shi, S. (2003) SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(10):5807-12.
- Nakashima, M., & Iohara, K. (2014) Mobilized dental pulp stem cells for pulp regeneration: initiation of clinical trial. *J Endod*. 40(4):26-32.
- Nakashima, M., Iohara, K., Murakami, M., Nakamura, H., Sato, Y., Arijji, Y., & Matsushita, K. (2017) Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther*. 9;8(1):61.
- Moreno, A. G. U. T., Bezerra, A. G. B., Alves-Silva E. G., Melo, E. L., Gerbi, M. E. M., Bispo M. E. A., Sá, R. A. G., & Menezes, M. R. A. (2021). Influência do estrogênio na modulação da dor na disfunção temporomandibular e sua prevalência no sexo feminino: revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 10;(2)e38510212453.
- Patriota, E. C. R., Amorim, V. S. C. M., Arruda-Vasconcelos R., Louzada, L. M., Menezes, M. R. A., Gomes, B. P. F. A., & Alves-Silva E. G. (2020) Eficácia da endodontia guiada no tratamento de dentes com calcificação radicular: revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 9(8):e655986066.
- Ng, Y. L., Mann, V., & Gulabivala, K. (2010) Tooth survival following non-surgical root canal treatment: a systematic review of the literature. *Int Endod J*. 43(3):171-89.
- Pelissari, C., Paris, A. F. C., Mantesso, A., & Trierweiler, M. (2018) Apical Papilla Cells Are Capable of Forming a Pulplike Tissue with Odontoblastlike Cells without the Use of Exogenous Growth Factors. *J Endod*. 44(11):1671-1676.
- Collart-Dutilleul, P. Y., Chaubron, F., De-Vos, J., & Cuisinier, F. J. (2015) Allogenic banking of dental pulp stem cells for innovative therapeutics. *World J Stem Cells*. 26;7(7):1010-21.
- Verma, P., Nosrat, A., Kim, J. R., Price, J. B., Wang, P., Bair, E., Xu, H. H., & Fouad, A. F. (2017) Effect of Residual Bacteria on the Outcome of Pulp Regeneration In Vivo. *J Dent Res*. 96(1):100-106.

Xuan, K., Li, B., Guo, H., Sun, W., Kou, X., He, X., Zhang, Y., Sun, J., Liu, A., Liao, L., Liu, S., Liu, W., Hu, C., Shi, S., & Jin, Y. (2018) Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci Transl Med.* 10(455):3227.

Yamaguchi, M., Noiri, Y., Itoh, Y., Komichi, S., Yagi, K., Uemura, R., Naruse, H., Matsui, S., Kuriki, N., Hayashi, M., & Ebisu, S. (2018) Factors that cause endodontic failures in general practices in Japan. *BMC Oral Health.* 27;18(1):70.