

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SAGRADO CORAÇÃO

LAURA GIRALDI FERRARI

EFEITO DE CIMENTOS ENDODÔNTICOS BIOATIVOS EM CÉLULAS
TRONCOS DA POLPA DE DENTES DECÍDUOS E PERMANENTES: REVISÃO
SISTEMÁTICA

BAURU

2021

LAURA GIRALDI FERRARI

EFEITO DE CIMENTOS ENDODÔNTICOS BIOATIVOS EM CÉLULAS
TRONCOS DA POLPA DE DENTES DECÍDUOS E PERMANENTES: REVISÃO
SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Odontologia - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Orientador: Profa. Dra. Luciana Loureço
Ribeiro Vitor

BAURU

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo
com ISBD

| | |
|-------|---|
| F375e | <p>Ferrari, Laura Giraldi</p> <p>Efeito de cimentos endodônticos bioativos em células troncos da polpa de dentes decíduos e permanentes: revisão sistemática / Laura Giraldi Ferrari. -- 2021. 45f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Luciana Loureço Ribeiro Vitor</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Células-tronco. 2. Técnicas de Cultura de Células. 3. Cimento de Silicato. 4. Polpa dentária. I. Vitor, Luciana Loureço Ribeiro. II. Título.</p> |
|-------|---|

LAURA GIRALDI FERRARI

EFEITO DE CIMENTOS ENDODÔNTICOS BIOATIVOS EM CÉLULAS
TRONCOS DA POLPA DE DENTES DECÍDUOS E PERMANENTES: REVISÃO
SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Odontologia – Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Luciana Loureço Ribeiro Vitor (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Profa. Dra. Giovanna Speranza Zabeu
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico esse trabalho aos meus pais,
amigos, namorado e familiares, com
muito amor e carinho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e aos meus pais por toda ajuda, incentivo e conselhos que me deram ao longo desse curso.

Agradeço à minha orientadora por toda ajuda que tive e pela confiança depositada em mim.

Agradeço aos meus amigos e namorado por me ajudarem nessa jornada e por deixarem essa caminhada mais leve e divertida.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar sistematicamente a literatura sobre o efeito biológico dos cimentos endodônticos bioativos nas células tronco da polpa de dentes decíduos e permanentes. Os critérios de inclusão foram estudos *in vitro*, laboratoriais, observacionais em células troncos da polpa de dentes decíduos e permanentes, que verificaram o efeito biológico de cimentos endodonticos bioativos. Foram excluídos estudos verificando apenas a viabilidade/proliferação celular e citotoxicidade e estudos em outros tipos de células tronco dentárias. Foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus e Bibliografia Brasileira de Odontologia – BBO. A literatura cinzenta foi verificada por meio das bases Google Scholar, Proquest Dissertation and Theses e OpenGrey. Buscas adicionais foram realizadas nas listas de referências dos artigos elegíveis e contato com experts. Dois revisores independentemente selecionaram e extraíram os seguintes dados dos estudos: nome do primeiro autor, ano da publicação, tipo de célula, tipo de cultura celular (primária ou imortalizada), condições da intervenção e controle e conclusão do estudo. A análise de sensibilidade avaliou em cada estudo: randomização, cegamento e qualidade da metodologia. A análise estatística descritiva foi usada para resumir sistematicamente os resultados dos estudos. Os CEBs aumentam a migração, mineralização, atividade da fosfatase alcalina, em SHED. Em DPSCs, a formação de nódulos de mineralização foi maior, enquanto a migração e a atividade da fosfatase alcalina apresentaram grande variação entre os estudos. Uma maior expressão dos genes e proteínas relacionados com a mineralização pelas DPSCs e SHED após o contato com CEBs foi encontrado. Poucos estudos apresentaram baixo risco de viés, portanto, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados. Estudos futuros são necessários para avaliar os efeitos biológicos dos CEBs nas SHED e confirmar o efeito na migração e atividade da fosfatase alcalina em DPSCs.

Palavra-chave: Células-tronco. Técnicas de Cultura de Células. Cimento de Silicato. Polpa dentária.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the literature systematically on the biological effect of the bioactive endodontic cements on stem cells from the pulp of deciduous and permanente teeth. The inclusion criteria was in vitro, laboratorial, observational studies on stem cells from the pulp of deciduous and permanente teeth verifying the biological effects of the bioactive endodontic cements. Studies on other dental stem cells and on cell viability/proliferation and cytotoxicity were excluded. The electronic search were conducted on the following databases: PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus, and Bibliografia Brasileira de Odontologia – BBO. Grey literature were verified through Google Scholar, Proquest Dissertation and Theses, and OpenGrey. Additional searches included hand searches on the reference lists of the eligible studies and contact to experts. Two independent reviewers selected and extracted the following data: first author's name, year of publication, type of cell, primary culture or immortalized cell, intervention and control conditions, evaluated parameters, and study conclusion. The sensitivity analysis evaluated in each study: randomization, blinding, and quality of the methodology. Descriptive statistics were used to describe and summarize the reported outcomes of the studies. The bioactive endodontic cements increased migration, mineralization and alkaline phosphatase activity in SHED. In DPSCs, the formation of mineralization nodules were greater, while migration and alkaline phosphatase activity showed great variation among the studies. After the contact with the endodontic bioactive cements both SHED and DPSCs exhibited higher expression of mineralization-related genes and proteins. Few studies showed a low risk of bias. Thus, caution is necessary in interpreting the results. Further studies are necessary to evaluate the biologic effects of the bioactive endodontic cements on SHED and confirm the effect on the migration and alkaline phosphatase activity of DPSCs.

Keywords: Stem cell. Cell culture techniques. Silicate cement. Dental pulp.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Diagrama PRISMA (MOHER <i>et al.</i> , 2009). | 16 |
|--|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Estudos incluídos na análise qualitativa | 17 |
| Tabela 2 – Risco de viés dos estudos incluídos..... | 28 |
| Tabela 3 – Expressão gênica após o contato das DPSCs com os CEBs | 30 |
| Tabela 4 – Expressão proteica após o contato das DPSCs com os CEBs..... | 32 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 9 |
| 2. OBJETIVO | 11 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | 12 |
| 3.1 PROTOCOLO E REGISTRO | 12 |
| 3.2 QUESTÃO PICO..... | 12 |
| 3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE..... | 12 |
| 3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA | 12 |
| 3.4.1 FONTES DE INFORMAÇÃO..... | 12 |
| 3.4.2 TERMOS DA BUSCA | 13 |
| 3.4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS | 13 |
| 3.4.4 VERIFICAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS | 13 |
| 3.4.5 FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS | 14 |
| 4. RESULTADOS | 15 |
| 4.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 15 |
| 4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS..... | 16 |
| 4.3 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 27 |
| 4.4 – ANÁLISE QUALITATIVA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 29 |
| 4.4.1 MIGRAÇÃO | 29 |
| 4.4.2 ATIVIDADE DA FOSFATASE ALCALINA | 29 |
| 4.4.3 MINERALIZAÇÃO | 30 |
| 4.4.4 EXPRESSÃO GÊNICA | 30 |
| 4.4.5 EXPRESSÃO PROTEICA | 31 |
| 5. DISCUSSÃO | 33 |
| 6. CONCLUSÃO | 36 |
| REFERÊNCIAS | 37 |

1. INTRODUÇÃO

Terapeuticamente, nos dentes decíduos, do ponto de vista de um tratamento mais biológico e menos invasivo (DHAR *et al.*, 2017), a terapia pulpar vital está indicada após a exposição pulpar por cárie ou trauma mecânico com objetivo de manter a vitalidade do dente e dos tecidos de suporte (COLL *et al.*, 2017; AAPD, 2019). Assim, a terapia pulpar vital deve ter como alvo o tecido pulpar capaz de se regenerar, de forma que o material utilizado deve ser biocompatível, bactericida, promover a cicatrização pulpar, favorecer a regeneração do complexo dentino-pulpar e não afetar o processo fisiológico de reabsorção radicular do dente decíduo (CUADROS-FERNÁNDEZ *et al.*, 2016).

Dentre os materiais disponíveis, o Agregado Trióxido Mineral (MTA), é considerado o padrão-ouro para os procedimentos clínicos de terapia pulpar vital em dentes decíduos (COLL *et al.*, 2017; DHAR *et al.*, 2017; AAPD, 2019). O MTA é um cimento endodôntico biocerâmico e bioativo. Compreende-se por cimento endodôntico biocerâmico, materiais que durante a hidratação produzem hidroxiapatitas e induzem uma resposta regenerativa no corpo humano pela formação de nanocristais (JITARU *et al.*, 2016). De acordo com (PARIROKH *et al.*, 2018), cimentos endodônticos bioativos abrangem uma variedade de materiais com diferentes composições, mas com uma capacidade em comum – a bioatividade, a qual é dada pela presença do trissilicato e dissilicato de cálcio (DAWOOD *et al.*, 2017; SAGHIRI *et al.*, 2017). Nesse contexto, bioatividade é entendida como a liberação de íons cálcio, eletrocondutividade, produção de hidróxido e cálcio e formação de uma camada interfacial entre o cimento e a dentina e a formação de cristais de apatita sobre a superfície do material em um ambiente de fluido tissular sintético como a solução salina tamponada de fosfato (PARIROKH *et al.*, 2018).

Apesar da sua biocompatibilidade, o MTA apresenta um longo tempo de fixação, manuseio difícil e um potencial de descoloração do dente causado pela presença do óxido de bismuto na sua composição (PARIROKH; TORABINEJAD, 2010; TORABINEJAD *et al.*, 2018). Na tentativa de superar essas dificuldades no uso do MTA, novos CEB tem sido desenvolvidos (PARIROKH *et al.*, 2018). Com o intuito de prevenir a descoloração, mudou-se a formulação do radiopacificador dos cimentos

biocerâmicos a base de silicato de cálcio para tungstênio de cálcio e o óxido de zircônia (RAGHAVENDRA *et al.*, 2017; DUARTE *et al.*, 2018).

O recente progresso no campo científico celular e molecular proporcionou um melhor entendimento sobre as alterações e o comportamento do tecido pulpar durante o processo de reparo tecidual, permitindo avaliar biologicamente as diferentes estratégias de terapia pulpar. Desta forma, técnicas de cultura celular são consideradas um método apropriado para verificação dos riscos potenciais de diferentes materiais por meio da investigação do comportamento celular em situações específicas, como estudo preliminar antes do estudo clínico (COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017). A literatura tem relatado que esses biomateriais promovem uma maior proliferação celular e biomineralização, porém usando-se linhagens de células troncos de dentes permanentes (CHANG *et al.*, 2015; PRATI; GANDOLFI, 2015; RATHINAM *et al.*, 2016; WIDBILLER *et al.*, 2016; CINTRA *et al.*, 2017; EMARA *et al.*, 2018; TOMÁS-CATALA *et al.*, 2018; PETTA *et al.*, 2020b).

As células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED) são células tronco pós-natais de origem da crista neural, multipotentes, com uma alta taxa de proliferação, autorrenovação, com diferenciação comprovada em vários tipos celulares como: osteoblastos, hepatócitos, adipócitos, neurócitos, condrócitos, miócitos, odontoblastos e células endoteliais (MIURA *et al.*, 2003; CORDEIRO *et al.*, 2008; SAKAI *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2016; CHALISSERRY *et al.*, 2017). Acredita-se que o mecanismo de reparo na terapia pulpar dos dentes decíduos envolveria a migração, proliferação e diferenciação das SHED em odontoblastos levando à síntese e secreção de dentina terciária (ARAÚJO *et al.*, 2018).

As revisões sistemáticas anteriores focam nos efeitos dos CEB em células tronco da polpa de dentes permanentes (EMARA *et al.*, 2018; SANZ *et al.*, 2019; PEDANO *et al.*, 2020), justificando a necessidade do sistematização do conhecimento sobre o efeito biológico dos CEBs em SHED e da comparação entre os dois tipos celulares.

2. OBJETIVO

Analisar sistematicamente a literatura sobre o efeito biológico dos cimentos endodônticos bioativos nas células tronco da polpa de dentes decíduos e permanentes.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 PROTOCOLO E REGISTRO

A revisão sistemática é um estudo secundário de estudos primários que não necessita de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (HONÓRIO; SANTIAGO-JÚNIOR, 2018). Este projeto seguiu as diretrizes do PRISMA-P (MOHER *et al.*, 2015) e foi registrado no PROSPERO (CRD42020208438).

3.2 QUESTÃO PICO

Em termos da questão de pesquisa, baseado no modelo PICO, essa revisão verificou quais são os efeitos biológicos dos cimentos endodônticos bioativos nas células tronco da polpa dentes decíduos e permanentes, onde P – células tronco da polpa de dentes decíduos e permanentes; I – com cimentos endodônticos bioativos; C – sem cimentos endodônticos bioativos; O – efeitos biológicos.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos *in vitro*, laboratoriais, observacionais em células troncos da polpa de dentes decíduos e permanentes, que verificaram o efeito biológico de cimentos endodônticos bioativos. O efeito biológico foi qualquer experimento medindo os efeitos odontogênicos, ou mineralização, migração medida pela expressão de marcadores de mineralização, formação de nódulos de cálcio, expressão da atividade da fosfatase alcalina, ou efeitos nos mecanismos de sinalização. Os estudos verificando apenas a viabilidade/proliferação celular e citotoxicidade foram excluídos. Estudos em outros tipos de células tronco dentárias foram excluídos.

3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

3.4.1 FONTES DE INFORMAÇÃO

Para identificar estudos potencialmente relevantes, foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Web

of Science, Scopus e Bibliografia Brasileira de Odontologia – BBO. A literatura cinzenta foi verificada por meio das bases Google Scholar, Proquest Dissertation and Theses, e OpenGrey. Buscas adicionais foram realizadas nas listas de referências dos artigos elegíveis e contato com experts.

3.4.2 TERMOS DA BUSCA

A estratégia de busca incluiu os seguintes termos: “Stem Cells”; “Dentition, Permanent”; “Tooth, Deciduous”; “bioactive endodontic cements" OR "bioactive endodontic sealers" OR "calcium silicate based cements" OR "mineral trioxide aggregate" OR "biodentine” OR "tricalcium silicate based".

3.4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os estudos foram verificados quanto a duplicidade no software Endnote. Dois revisores independentes selecionaram os estudos identificados nas buscas eletrônicas e manuais pelo título. O resumo de todos os estudos relevantes foi então verificado para identificar os estudos elegíveis. No caso de a informação obtida pelos títulos e resumos ser insuficiente, o texto integral foi lido. Em caso de desacordo, um consenso entre os dois revisores deve acontecer. Caso contrário, um terceiro revisor foi consultado.

Os textos completos dos estudos selecionados foram obtidos e dois revisores extraíram simultaneamente os dados em um formulário padronizado. A informação foi categorizada nos seguintes grupos: nome do primeiro autor, ano da publicação, tipo de célula, tipo de cultura celular, condições da intervenção e controle e conclusão do estudo. Os dados faltantes sobre a metodologia foram requeridos aos autores por e-mail.

3.4.4 VERIFICAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Estudos primários sobre células não apresentam uma escala de risco de viés validada na literatura (ZENG *et al.*, 2015). A verificação da qualidade foi baseada em estudos prévios (ALSHWAIMI *et al.*, 2016; PERALTA-MAMANI *et al.*, 2019; KULKARNI *et al.*, 2020). A análise de sensibilidade avaliou em cada estudo:

randomização, cegamento e qualidade da metodologia. A avaliação da qualidade da metodologia se baseou na descrição dos seguintes parâmetros: tipo de cultura celular, presença de controle, descrição do cálculo da amostra, uso dos materiais de acordo com a instrução do fabricante, amostras preparadas por um mesmo operador, quantidade de cimento usada, tempo para avaliação da intervenção. Se os autores relataram o parâmetro, o estudo foi marcado com S (sim) para aquele parâmetro específico; se não foi possível achar a informação o estudo recebeu um N (não). Os estudos serão classificados como baixo risco (randomização e/ou cegamento foi aplicado, descrição de 8-9 parâmetros metodológicos); risco incerto (o estudo não relatou claramente a randomização ou o cegamento, descrição de 7-6 parâmetros metodológicos); e alto risco (randomização ou o cegamento não foram aplicados, descrição de 1-5 parâmetros metodológicos).

3.4.5 FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

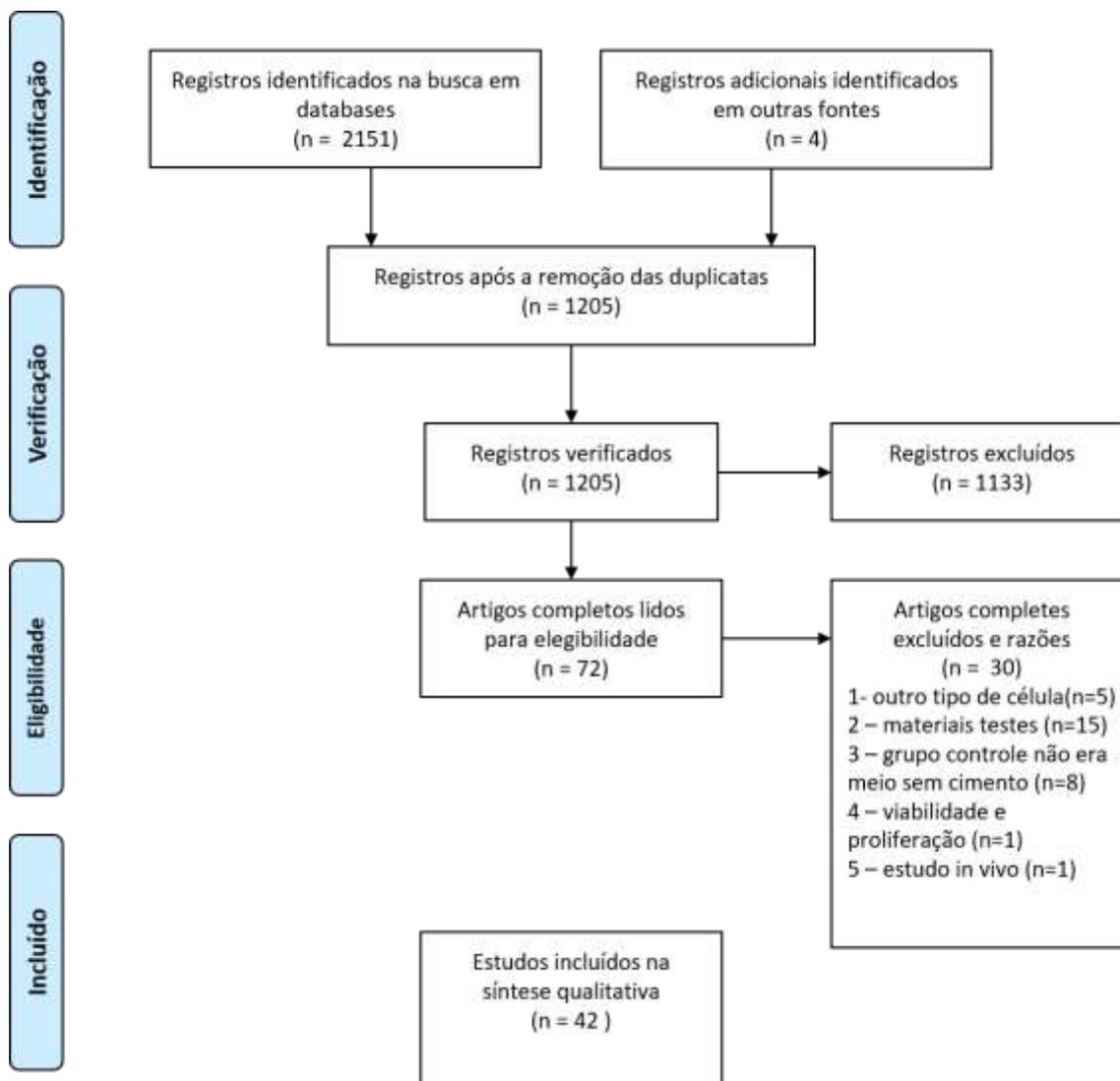
A análise estatística descritiva foi usada para resumir sistematicamente os resultados dos estudos. A análise de sensibilidade avaliou em cada estudo: randomização, cegamento e qualidade da metodologia e classificou os estudos em risco de viés alto, incerto e baixo.

4. RESULTADOS

4.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O diagrama PRISMA encontra-se na Figura 1. Pubmed, Web of Science, Google Scholar, Embase, Scopus, BBO e Lilacs forneceram 219, 678, 573, 258, 411, 6 e 6 referências. As bases de literatura cinzenta OpenGrey e Proquest forneceram 1 e 4 referências. Foram importadas 2155 referências no total. As duplicatas foram removidas (n=950) usando-se o software Ryyan (OUZZANI *et al.*, 2016), resultando em 1205. Destes, 1133 foram excluídos após a leitura do título e resumo no software Ryyan (OUZZANI *et al.*, 2016). As 72 referências restantes foram elegíveis para leitura do texto completo (Figura 1). Finalmente, 42 estudos foram incluídos na análise. As razões para exclusão estão listadas na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama PRISMA (MOHER *et al.*, 2009).



Fonte: autoria própria

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

As características dos estudos incluídos encontram-se na Tabela 1. Dos 42 estudos incluídos, 5 foram realizados em SHED (BIN, 2014; COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2018; ATHANASIADOU *et al.*, 2018; DAHAKE *et al.*, 2020b), os demais foram realizados em células troncos de dentes permanentes (DPSC).

Tabela 1 – Estudos incluídos na análise qualitativa

| Autor Ano | País | Célula | Materiais | N de células | Efeito biológico | Resultado |
|----------------------------------|-------------------|------------------------------|--|----------------------|---|--|
| (AHMED <i>et al.</i> , 2018) | Malásia | DPSC terceiros molares | MTA, Dentsply | 5x10.3 | RNA Bone gamma-carboxyglutamate(gla) protein Dentin sialophosphoprotein Runt-related transcription factor 2 Secreted phosphoprotein 1 | estatisticamente maior que controle |
| (AJLAN <i>et al.</i> , 2015) | Arábia Saudita | DPSC terceiros molares | MTA, Dentsply | 2X10.4 | Atividade fosfatase alcalina Vermelho de alizarina | estatisticamente maior que controle estatisticamente maior que controle |
| (ARAÚJO <i>et al.</i> , 2018) | Brasil | shed | Biodentine, Septodont MTA, Dentsply | 2X10.5 2X10.3 | Migração Western blot DMP1 | MTA e Biodentine estatisticamente maior que controle MTA expressou a partir do 7o dia e Biodentine a partir do 14o dia. Controle não expressou |
| (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) | IRÃ | DPSC terceiros molares | MTA, Dentsply CEM, BIONIQUEDENT, IRÃ | 5X10.5 | Vermelho de alizarina RNA DMP1, DSPP, TGFB1 COL1, BMP4, FGF4 ALP ELISA FGF4, BMP2 BMP4, TGFB1 | MTA particulas mineralizadas maiores e menos distribuídas Biodentine particulas mineralizadas menores e mais distribuídas DMP1, DSPP E ALP maiores que controle para os dois materiais CEM maior que outros grupos CEM maior que outros grupos menor para os dois materiais comparado ao controle MTA maior que outros grupos |
| | Grécia | SHED | Biodentine, Septodont | 3x10.5 | Vermelho de alizarina | aumentou em relação ao controle |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--------|----------------|--|----------------------|---|---|
| (ATHANASIADOU <i>et al.</i> , 2018) | | | | | RNA ALP BMP-2 BGLAP DSPP MSX2 RUNX2 | Aumento de ALP, BGLAP, DSPP Diminuição BMP-2, MSX2, RUNX2 |
| (BIN, 2014) | BRASIL | SHED | MTA, Angelus Biodentine, Septodont | 5X10.3 1X10.3 | Vermelho de alizarina Fosfatase alcalina | todos os materiais estimularam maior formação de nódulos mineralizados a partir do sétimo dia de contato em relação ao grupo controle. (MTA e Biodentine) foram similares entre si, porém, superiores, ao grupo controle |
| (BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015) | EUA | DPSC | MTA Biodentine, Septodont Theracal | 1X10.4 | Fosfatase alcalina RNA ALP OSTEOCALCIN BONE SIALOPROTEIN RUNX2 DSPP DMP1 | Theracal e MTA estatisticamente menor que controle. Biodentine similar ao controle MTA e Biodentine aumentaram ALP, osteocalcin, BONE sialoprotein, DSPP, DMP1 |
| (CHEN <i>et al.</i> , 2011) | Twaian | DPSC Pré molar | MTA | 2X10.4 | RNA Osteocalcin (OC), Collagen type I (COL I), Alkaline phosphatase (ALP), Bone sialoprotein (BSP) Interleukin (IL)-1 Inducible nitric oxide synthase (iNOS) | Maiores níveis de OC, ALP. BSP que controle Maior resposta imune que controle |
| (CHEN <i>et al.</i> , 2016) | Twaian | DPSC PRÉ MOLAR | MTA | 5X10.3 | Fosfatase alcalina Vermelho de alizarina WESTERN BLOT DSPP DMP1 | Maior que controle Maior que controle Maior que controle |
| (CHEN <i>et al.</i> , 2019) | CHINA | DPSC | MTA | 2X10.4 | Fosfatase alcalina | Células tratadas com MTA apresentaram o máximo da atividade da fosfatase alcalina, mas sem diferença com controle |

| | | | | | | |
|--|----------------------|-----------------------|--|--------|--|---|
| | | | | | RNA RUNX2), dentin sialophosphoprotein (DSPP), dentin matrix protein 1 (DMP-1) osteocalcin (OCN) CaSR WESTERN BLOT CaSR DSPP DMP1 | Todos os genes sem diferença com controle |
| (COLLADO-GONZALEZ et al., 2017) | Espanha | SHED | MTA, ANGELUS Biodentine, Septodont Theracal | 5X10.4 | MIGRAÇÃO | Biodentine significante menor migração que controle MTA fechamento da ferida em 48h |
| (DAHAKA et al., 2020a) | INDIA | DPSC PRÉ MOLAR | Biodentine, Septodont | 5X10.5 | Vermelho de alizarina | Biodentine significante maior Concentrações de 200, 400 ug/ml resultaram em estatisticamente maior formação de nódulos que controle Concentração de 800 ug/ml resultou em estatisticamente menor formação de nódulos que controle |
| (DAHAKA et al., 2020b) | INDIA | SHED | MTA, ANGELUS Biodentine, Septodont | 1X10.4 | Vermelho de alizarina | Biodentine e MTA estatisticamente maiores que o controle negativo |
| (DOU et al., 2020) | CHINA | DPSC TERCEIRO MOLARES | MTA, ANGELUS IROOT | 1X10.3 | Vermelho de alizarina | MTA estatisticamente maior que controle aos 1 e 3 dias. 7 dias sem diferença |
| (FARSI et al., 2018) | Arábia Saudita/Egito | DPSC TERCEIRO MOLARES | Biodentine, Septodont Theracal NHA (Nano Tech, Egito) Pro Root Dentsply Sirona Endodontics | NR | RNA DSPP COL1 Fosfatase alcalina intracelular Fosfatase alcalina extracelular | MTA, Biodentine, NHA estatisticamente maiores que o controle; Theracal estatisticamente similar ao controle; Theracal estatisticamente similar ao controle Todos os materiais foram estatisticamente maiores que o controle MTA e Theracal estatisticamente iguais ao controle Biodentine e NHA estatisticamente maiores que controle Maior efeito de mineralização para o Biodentine |
| (GIRAUD et al., 2017) | FRANÇA | DPSC TERCEIRO MOLARES | Biodentine, Septodont Theracal | 1x10.4 | Migração Elisa C5a | Biodentine não aumentou a migração comparado ao controle Biodentine não aumentou a expressão comparado ao controle |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|--|------------------------------------|---|--|
| (KIM <i>et al.</i> , 2020) | Coreia | DPSC | Pro Root Dentsply Sirona Endodontics Biodentine, Septodont Theracal Dycal | 1x10.4 2x10.4 2x10.4 | Migração Fosfatase alcalina Vermelho de alizarina | SEM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE CONTROLE, BIODENTINE E PROROOT 7 dias - Theracal maior que controle - estatisticamente significativo 10 dias - Biodentine maior que controle - estatisticamente significativo. 14 dias - Biodentine maior que controle, sem diferença estatística 21 dias - todos maiores que grupo controle - estatisticamente significativo |
| (LATIF <i>et al.</i> , 2019) | Egito | DPSC terceiros molares | Biodentine, Septodont MTA, ANGELUS | 1X10.4 | Vermelho de alizarina RNA Dentin sialophosphoprotein Enamelysin | MTA maior que controle estatisticamente significativo Biodentine maior que controle sem diferença estatística Expressão dos dois genes maiores nos grupos dos materiais comparado ao controle Biodentine maior que MTA |
| (LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) | FRANÇA | DPSC | Biodentine, Septodont Bioroot RCS | 3x10.4 | Migração Imuno-histoquímica Mineralização RNA superoxide dismutase (SOD1) glutathione synthase (GSS) catalase ALP DLX NESTIN RUNX2 OPN DSPP | os dois materiais diminuíram a velocidade de fechamento, comparado com o controle em 1 e 2 dias actina, tubulina e vimetina estavam em direto contato com os materiais, mas sem diferença com o controle col1 e fibronectina pareceram alterados em contato com os materiais a quantidade de fibronectina foi menor que col1 produção de matriz mineralizada Sem diferença com controle MENOR QUE CONTROLE AOS 1 E 3 DIAS SEM DIFERENÇAS ENTRE CONTROLE |
| (LUO <i>et al.</i> , 2014b) | CHINA E EUA | DPSC TERCEIRO MOLARES | Biodentine, Septodont | 2X10.5 5x10.4 1x10.5 | Migração migração transwell adesão | 0,2 mg/ml Biodentine diminuiu a ferida estatisticamente significante com controle 0,2 mg/ml Biodentine aumentou a habilidade de migração estatisticamente significante com controle 0,2 mg/ml Biodentine efeito positivo na adesão comparado com o controle |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---|---------|---|---|
| | | | | | <p>RNA CXC chemokine receptor type 4 (CXCR4) fibroblast growth factor 2 (FGF2) monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) adhesion molecules fibronectin (FN) intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) beta1 integrin (Integrin1)</p> | Efeito maior nas chemokine CXCR4, MCP-1, SDF-1 e nas moléculas de adesão FN, ICAM-1, VCAM-1, Intergrin |
| (LUO <i>et al.</i>, 2014a) | CHINA E EUA | DPSC TERCEIRO MOLARES | Biodentine, Septodont | 5x10.3 | Fosfatase alcalina | 0,2 MG/ML BIODENTINE MAIOR QUE CONTROLE |
| | | | | 1x10.5 | Vermelho de alizarina | 0,2 MG/ML BIODENTINE MAIOR QUE CONTROLE |
| | | | | 1x10.5 | RNA OCN DSPP DMP1 BSP | Todos os genes aumentaram com 0,2 MG/ML Biodentine maior que controle |
| (MAHER <i>et al.</i>, 2018) | Espanha e Kwait | DPSC TERCEIRO MOLARES | Biodentine, Septodont Pro Root Dentsply Sirona Endodontics Pure Portland cement® MZ (MZ, Medcem | 4x10.3 | Fosfatase alcalina | todos os materiais maior que controle |
| | | | | | Diferenciação osteogênica | Todos maiores que controle significativamente MZ e MTA 2x melhor que Biodentine |
| | | | | | Acúmulo de cálcio | Sem diferença entre os materiais Todos estatisticamente diferente do controle |
| | | | | | RNA COL-1, BMP2, OCN, RUNX2 | Maior regulação de todos os genes que o controle para todos os materiais |
| (MESTIERI <i>et al.</i>, 2015) | Brasil | DPSC TERCEIRO MOLARES | MTA Plus MTA Fillapex FillCanal Technew | 2x10.4 | Vermelho de alizarina | MTA Plus sem diferença estatística com controle; outros menor atividade que controle com diferença estatística |
| | | | | | Fosfatase alcalina | MTA Plus sem diferença estatística com controle; outros menor atividade que controle com diferença estatística |
| | Egito | | NHA Nanotech Egito | 15x10.3 | Mineralização | todos os materiais maior que controle |

| | | | | | | |
|------------------------------|------------------|-----------------------------|---|--------|---|--|
| (MOHAMED; FAYYAD, 2017) | | DPSC TERCEIRO MOLARES | MTA, ANGELUS CEM Bionique Dent, Irã | | RNA enamelin DSPP | Todos os materiais maior que controle PARA OS DOIS GENES |
| (NIU <i>et al.</i> , 2016) | CHINA E EUA | DPSC | Pro Root Dentsply Sirona Endodontics | 1X10.5 | Fosfatase alcalina Depósito de cálcio extracelular RNA runt-related transcription factor 2 (RUNX2), osterix (OSX), alkaline phosphatase (ALP), bone sialoprotein(BSP), osteocalcin (OCN), dentin matrix protein-1 (DMP- 1) dentin sialophosphoprotein (DSPP) WESTERN BLOT DMP-1, DSPP e OCN | Materiais maiores que o controle diferença estatística Materiais maiores que o controle diferença estatística Aumento da expressão conforme o passar do tempo para os materiais comparado com o controle Aumento da expressão conforme o passar do tempo para os materiais comparado com o controle |
| (OMIDI <i>et al.</i> , 2018) | IRÃ | DPSC | Biodentine, Septodont CEM Bionique Dent, Irã | NR | ELISA TGFB1 | CEM MENOR QUE CONTROLE SEM DIFERENÇA ESTATISTICA BIODENTINE MAIOR QUE CONTROLE, SEM DIFERENÇA ESTATISTICA |
| (OMIDI <i>et al.</i> , 2020) | IRÃ | DPSC | Biodentine, Septodont CEM Bionique Dent, Irã MTA, ANGELUS THERACAL | 1X10.4 | Migração ELISA MCP-1 TGF-β1 TNF-α IL-8 | materiais maiores que o controle diferença estatística Materiais maiores que controle diferença estatística Materiais maiores que controle sem diferença estatística Sem diferença entre os materiais com controle Sem diferença entre os materiais com controle |
| (ONAY <i>et al.</i> , 2018) | TURQUIA E EUA | DPSC TERCEIRO MOLARES | Pro Root Dentsply Sirona Endodontics Micro Mega MTA, França | 1x10.5 | Fosfatase alcalina Níveis de cálcio | Sem diferença entre os materiais com controle Sem diferença entre os materiais com controle |
| | EUA | DPSC | | 1X10.5 | RNA | |

| | | | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--|-------------------|---|---|
| (PARANJPE <i>et al.</i>, 2010) | | | Pro Root Dentsply Sirona Endodontics | | Runx2, OCN, DSP e ALP ELISA VEGF | MTA maior que controle para todos os genes MTA MAIOR QUE CONTROLE |
| (PEDANO <i>et al.</i>, 2018) | BÉLGICA, CHINA, JAPÃO | DPSC TERCEIRO MOLARES | Biodentine, Septodont NEX-CEM MTA, GC, JAPÃO | 2X10.5 | Migração RNA OCN, DSPP, ALP | 10%, 25%, 50% de cimento – Biodentine significativamente menor que controle - MTA igual controle 100% de cimento Biodentine e MTA significativamente menor que controle Aos 4 dias todos materiais menor que controle; aos 10 e 14 dias Biodentine maior Aos 4 dias todos materiais maior que controle; aos 10 dias todos materiais maior que controle; aos 14 dias, Biodentine maior Aos 4 dias todos materiais menor que controle; aos 10 dias todos materiais maior que controle |
| (PETTA <i>et al.</i>, 2020a) | Brasil | DPSC | MTA Biodentine, Septodont | 5X10.3 | Mineralização | MTA maior que controle estatisticamente significante nos dois meios clonogênico e mineralizante Biodentine maior que controle estatisticamente significante no meio mineralizante Biodentine menor estatisticamente significante no meio clonogênico |
| (QIU <i>et al.</i>, 2017) | CHINA | DPSC TERCEIRO MOLARES | MTA | 5X10.4- 1X10.5 | RNA NOTCH, HES1, HEY1, RUNX2, ALP, GAPDH WESTERN BLOT NOTCH, HES1, p62, LC3 | HES1 E HEY1 aumentado significativamente para MTA comparado ao controle NOTCH, RUNX2 E ALP menor significativamente para MTA comparado ao controle Todas as proteínas aumentadas significativamente para MTA |
| (RODRIGUES <i>et al.</i>, 2017) | BRASIL | | MTA, ANGELUS MTA Plus | 1x10.4 | Vermelho de alizarina | Dois materiais maiores que controle estatisticamente significativa |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------|--|------------------------|---|---|
| | | DPSC TERCEIRO MOLARES | | | RNA BMP2 OC ALP | 1 DIA - BMP2 e OC maiores que controle para os dois materiais estatisticamente significativa.; ALP sem diferença 3 DIAS - BMP2 e OC maiores que controle para os dois materiais estatisticamente significativa; ALP menor que controle para os dois materiais estatisticamente significativa |
| (SEO <i>et al.</i> , 2019) | COREIA | DPSC | EndoSequence BC sealer, Brasseler BIOROOT RCS Septodont Endoseal MTA Maruch | 3,5x10.4 2x10.4 | Migração Vermelho de alizarina | EndoSequence BC e Sealer, Endoseal MTA sem diferença estatística com controle BioRoot RCS menor migração que controle em 48 e 72 h; sem diferença com controle em 96h Todos os materiais maiores que controle estatisticamente significativos |
| (SUN <i>et al.</i> , 2017) | CANADA E CHINA | DPSC PRÉ MOLAR | Biodentine, Septodont iROOT FS, Innovative Bioceramix | 5X10.5 | Migração Atividade fosfatase alcalina Vermelho de alizarina RNA COL1 OCN | Maior para IROOTFS, comparado ao controle e ao Biodentine Materiais estatisticamente maior que controle Melhor com a proporção de 0,2 de IROOT FS Melhor com a proporção de 0,2 de IROOT FS |
| (SUN <i>et al.</i> , 2019) | CANADA E CHINA | DPSC PRÉ MOLAR | Biodentine, Septodont iROOT FS, Innovative Bioceramix | 5X10.4 | Migração RNA ALP, COL1, OCN | MATERIAIS ESTATISTICAMENTE MAIOR QUE CONTROLE Dia 1 - ALP - materiais significativamente menores que controle; COL - materiais sem diferença controle; OCN - IROOT significativamente maior que controle; Biodentine igual controle Dia 3 - ALP - materiais significativamente menores que controle; COL - materiais sem diferença controle; OCN - materiais significativamente menores que controle Dia 7 - ALP - materiais significativamente menores que controle; COL e OCN - sem diferença estatística controle |
| (TOMÁS-CATALÁ <i>et al.</i> , 2017) | ESPANHA | DPSC | MTA, ANGELUS MTA-HP ANGELUS | NR | Migração | NEO MTA e MTA-HP menor que controle em 24 horas; em 48 horas todos fecharam a ferida. |

| | | | | | | |
|------------------------------------|----------------------|--|---|------------------|---|---|
| | | | Neo MTA-P, Avalon Biomed | | | |
| (TOMÁS-CATALA et al., 2018) | ESPAÑA | DPSC | Biodentine, Septodont MTA-HP ANGELUS Neo MTA-P, Avalon Biomed | 5X10.4 1X10.5 | Migração | 24 horas MTA-HP e NeoMTA igual ao controle; Biodentine melhor 48 horas - todos materiais maior que controle |
| (WIDBILLER et al., 2016) | Alemanha e Suécia | DPSC | Biodentine, Septodont MTA PROROOT, Dentsply | NR | Atividade fosfatase alcalina RNA ALP, COL1A1, DSPP, RUNX2 | Biodentine estatisticamente menor que controle nos 3 tempos MTA menor que controle nos 3 tempos sem diferença estatística COL1A1 e ALP inicialmente maior que controle; diminuiu aos 21 dias DSPP maior que controle aos 14 e 21 dias RUNX2 menor por todo o período |
| (YOUSSEF et al., 2019) | Arábia Saudita Egito | DPSC terceiros molares | MTA PROROOT, Dentsply Biodentine, Septodont | 2x10.5 | RNA ALP OPN DSPP VEGF | Biodentine e MTA estatisticamente maior que controle |
| (ZHAO et al., 2012) | CHINA | DPSC terceiros molares DPSC terceiros molares | MTA | NR | RNA ALP, COL1 DSPP, OCN BSP RNA - MTA-induced odontoblastic differentiation through p42/p44 MAPK phosphorylation ALP, COL1 DSPP, OCN BSP | MTA estatisticamente maior que controle para todos os genes MTA estatisticamente maior que controle para todos os genes |
| | | | | | WESTERN BLOT MTA-induced MAPK activation p42/p44, p38 and JNK MAPKs | MTA induziu a fosforilação de todas as proteínas |

(ZHU *et al.*, 2014)

CHINA

DPSC
terceiros
molares

IROOT BP Plus,
Innovative Bioceramics
ProRoot MTA, Dentsply

NR

Migração

Dois materiais estatisticamente melhor que controle

4.3 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

De acordo com os critérios estabelecidos para a análise do risco de viés, 9 estudos foram classificados como alto risco de viés (CHEN *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2016; QIU *et al.*, 2017; MAHER *et al.*, 2018; OMIDI *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2019; OMIDI *et al.*, 2020; PETTA *et al.*, 2020a) e 11 estudos como baixo risco de viés (LUO *et al.*, 2014a; BORTOLUZZI *et al.*, 2015; COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017; GIRAUD *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017; TOMÁS-CATALÁ *et al.*, 2017; ONAY *et al.*, 2018; TOMÁS-CATALA *et al.*, 2018; LATIF *et al.*, 2019; SEO *et al.*, 2019). Os 22 estudos restantes foram classificados como risco incerto (Tabela 2).

Tabela 2 – Risco de viés dos estudos incluídos

| AUTOR | RISCO |
|---|---------|
| (AHMED <i>et al.</i> , 2018) | incerto |
| (AJLAN <i>et al.</i> , 2015) | incerto |
| (ARAÚJO <i>et al.</i> , 2018) | incerto |
| (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) | incerto |
| (ATHANASIADOU <i>et al.</i> , 2018) | incerto |
| (BIN, 2014) | incerto |
| (BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015) | baixo |
| (CHEN <i>et al.</i> , 2011) | alto |
| (CHEN <i>et al.</i> , 2016) | alto |
| (CHEN <i>et al.</i> , 2019) | alto |
| (COLLADO-GONZALEZ <i>et al.</i> , 2017) | baixo |
| (DAHAKI <i>et al.</i> , 2020a) | incerto |
| (DAHAKI <i>et al.</i> , 2020b) | incerto |
| (DOU <i>et al.</i> , 2020) | incerto |
| (FARSI <i>et al.</i> , 2018) | incerto |
| (GIRAUD <i>et al.</i> , 2017) | baixo |
| (KIM <i>et al.</i> , 2020) | incerto |
| (LATIF <i>et al.</i> , 2019) | baixo |
| (LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) | incerto |
| (LUO <i>et al.</i> , 2014b) | incerto |
| (LUO <i>et al.</i> , 2014a) | baixo |
| (MAHER <i>et al.</i> , 2018) | alto |
| (MESTIERI <i>et al.</i> , 2015) | incerto |
| (MOHAMED; FAYYAD, 2017) | incerto |
| (NIU <i>et al.</i> , 2016) | incerto |
| (OMIDI <i>et al.</i> , 2018) | alto |
| (OMIDI <i>et al.</i> , 2020) | alto |
| (ONAY <i>et al.</i> , 2018) | baixo |
| (PARANJPE <i>et al.</i> , 2010) | incerto |
| (PEDANO <i>et al.</i> , 2018) | incerto |
| (PETTA <i>et al.</i> , 2020a) | alto |
| (QIU <i>et al.</i> , 2017) | alto |
| (RODRIGUES <i>et al.</i> , 2017) | baixo |
| (SEO <i>et al.</i> , 2019) | baixo |
| (SUN <i>et al.</i> , 2017) | baixo |
| (SUN <i>et al.</i> , 2019) | incerto |
| (TOMÁS-CATALÁ <i>et al.</i> , 2017) | baixo |
| (TOMÁS-CATALA <i>et al.</i> , 2018) | baixo |
| (WIDBILLER <i>et al.</i> , 2016) | incerto |
| (YOUSSEF <i>et al.</i> , 2019) | incerto |
| (ZHAO <i>et al.</i> , 2012) | alto |
| (ZHU <i>et al.</i> , 2014) | incerto |

4.4 – ANÁLISE QUALITATIVA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A análise qualitativa dos estudos incluídos mostrou que os materiais que estiveram em contato com as células troncos de dentes decíduos e permanentes foram MTA, Angelus (34/42 estudos), Biodentine, Septodont (24/42 estudos), CEM, BIONIQUEDENT (6/42 estudos), Pro Root Dentsply Sirona Endodontics (6/42 estudos), iROOT FS, Innovative Bioceramix (6/42 estudos), BIOROOT RCS (2/42 estudos), FillCanal Technew (2/42 estudos), MTA PROROOT, Dentsply (2/42 estudos), MTA-HP ANGELUS (2/42 estudos), Neo MTA-P, Avalon Biomed (2/42 estudos), NHA (Nano Tech) (2/42 estudos). Os seguintes materiais apareceram em um estudo cada: Endoseal MTA Maruch, Endoseal MTA Maruch, Micro Mega MTA, NEX-CEM MTA GC, Pure Portland cement® MZ.

4.4.1 MIGRAÇÃO

Dois estudos avaliaram a migração em SHED, com um encontrando uma maior taxa para as células em contato com os CEBs (COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2018). Os demais estudos foram em DPSC e alguns encontraram resultados melhores de migração nas células em contato com os meios condicionados com os CEBs (LUO *et al.*, 2014a; SUN *et al.*, 2017; LOISON-ROBERT *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2019; OMIDI *et al.*, 2020) e outros não encontraram diferença estatisticamente significativa (GIRAUD *et al.*, 2017; PEDANO *et al.*, 2018; SEO *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2020).

4.4.2 ATIVIDADE DA FOSFATASE ALCALINA

O único estudo que avaliou a atividade da fosfatase alcalina em SHED encontrou um comportamento superior para as células em contato com CEBs (BIN, 2014). Uma maior atividade da fosfatase alcalina nas DPSCs em contato com os CEBs foi encontrado (LUO *et al.*, 2014a; AJLAN *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016; NIU *et al.*, 2016; SUN *et al.*, 2017; MAHER *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2020). Em outros estudos a atividade da fosfatase alcalina foi igual ou menor nas DPSCs em contato com o CEBs (BORTOLUZZI *et al.*, 2015;

MESTIERI *et al.*, 2015; NIU *et al.*, 2016; WIDBILLER *et al.*, 2016; FARSI *et al.*, 2018; ONAY *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2019).

4.4.3 MINERALIZAÇÃO

A formação de nódulos de mineralização foi maior nas SHED em contato com os CEBs (BIN, 2014; COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017; ATHANASIADOU *et al.*, 2018; DAHAKE *et al.*, 2020b). Somente em um estudo as DPSCs em contato com os CEBs apresentaram uma menor formação de nódulos de mineralização (MESTIERI *et al.*, 2015). Em todos os outros estudos em DPSCs, a formação de nódulos de mineralização foi maior em contato com os CEBs (ASGARY *et al.*, 2014; LUO *et al.*, 2014b; AJLAN *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016; NIU *et al.*, 2016; MOHAMED; FAYYAD, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017; LOISON-ROBERT *et al.*, 2018; LATIF *et al.*, 2019; SEO *et al.*, 2019; DAHAKE *et al.*, 2020a; DOU *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2020; PETTA *et al.*, 2020a).

4.4.4 EXPRESSÃO GÊNICA

Somente um estudo reportou o aumento da expressão dos genes ALP, OCN e DSPP e diminuição da expressão dos genes BMP-2, MSX2, RUNX2 após o contato das SHED com os CEBs (ATHANASIADOU *et al.*, 2018). Nos estudos em DPSC, vários genes foram estudados com relatos de aumentos e diminuição de acordo com o estudo (Tabela 3).

Tabela 3 – Expressão gênica após o contato das DPSCs com os CEBs

| Gene | Efeito | Autor |
|--|---------------------------|---|
| Dentin matrix acidic phosphoprotein 1 (DMP1) | aumento | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014; LUO <i>et al.</i> , 2014a; BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015; NIU <i>et al.</i> , 2016) |
| Dentin sialophosphoprotein (DSPP) | Igual controle aumento | (CHEN <i>et al.</i> , 2019) (PARANJPE <i>et al.</i> , 2010; ASGARY <i>et al.</i> , 2014; LUO <i>et al.</i> , 2014a; ZHU <i>et al.</i> , 2014; BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015; NIU <i>et al.</i> , 2016; WIDBILLER <i>et al.</i> , 2016; MOHAMED; FAYYAD, 2017; FARSI <i>et al.</i> , 2018; PEDANO <i>et al.</i> , 2018; LATIF <i>et al.</i> , 2019; YOUSSEF <i>et al.</i> , 2019) |
| Alkaline phosphatase (ALP) | Igual controle aumento | (CHEN <i>et al.</i> , 2019) (PARANJPE <i>et al.</i> , 2010; CHEN <i>et al.</i> , 2011; ASGARY <i>et al.</i> , 2014; ZHU <i>et al.</i> , 2014; BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015; NIU <i>et al.</i> , 2016; WIDBILLER <i>et al.</i> , 2016; PEDANO <i>et al.</i> , 2018; YOUSSEF <i>et al.</i> , 2019) |
| | Igual controle | (RODRIGUES <i>et al.</i> , 2017; LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) |
| | Menor controle | (QIU <i>et al.</i> , 2017; SUN <i>et al.</i> , 2019) |

| | | |
|--|----------------|---|
| BONE SIALOPROTEIN (BSP) | aumento | (CHEN <i>et al.</i> , 2011; LUO <i>et al.</i> , 2014a; ZHU <i>et al.</i> , 2014; BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015; NIU <i>et al.</i> , 2016) |
| Bone gamma-carboxyglutamate(gla) protein (Osteocalcin - OCN) | aumento | (PARANJPE <i>et al.</i> , 2010; CHEN <i>et al.</i> , 2011; LUO <i>et al.</i> , 2014a; ZHU <i>et al.</i> , 2014; BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015; NIU <i>et al.</i> , 2016; RODRIGUES <i>et al.</i> , 2017; SUN <i>et al.</i> , 2017; AHMED <i>et al.</i> , 2018; MAHER <i>et al.</i> , 2018; PEDANO <i>et al.</i> , 2018; SUN <i>et al.</i> , 2019) |
| | Igual controle | (CHEN <i>et al.</i> , 2019) |
| Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) | aumento | (PARANJPE <i>et al.</i> , 2010; NIU <i>et al.</i> , 2016; AHMED <i>et al.</i> , 2018; MAHER <i>et al.</i> , 2018) |
| | Igual controle | (BORTOLUZZI <i>et al.</i> , 2015; LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018; CHEN <i>et al.</i> , 2019) |
| | Menor controle | (WIDBILLER <i>et al.</i> , 2016; QIU <i>et al.</i> , 2017) |
| Enamelin | aumento | (MOHAMED; FAYYAD, 2017; LATIF <i>et al.</i> , 2019) |
| Type 1 collagen (COL1) | aumento | (ZHU <i>et al.</i> , 2014; WIDBILLER <i>et al.</i> , 2016; SUN <i>et al.</i> , 2017; FARSI <i>et al.</i> , 2018; MAHER <i>et al.</i> , 2018) |
| | Igual controle | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014; SUN <i>et al.</i> , 2019) |
| Vascular endothelial growth factor (VEGF) | aumento | (YOUSSEF <i>et al.</i> , 2019) |
| Secreted phosphoprotein 1 (OSTEOPONTIN – OPN) | aumento | (YOUSSEF <i>et al.</i> , 2019) |
| | Igual controle | (AHMED <i>et al.</i> , 2018; LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) |
| Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) | aumento | (RODRIGUES <i>et al.</i> , 2017; MAHER <i>et al.</i> , 2018) |
| Interleukin (IL)-1 | aumento | (CHEN <i>et al.</i> , 2011) |
| inducible nitric oxide synthase (iNOS) | aumento | (CHEN <i>et al.</i> , 2011) |
| CXC chemokine receptor type 4 (CXCR4) | aumento | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) | aumento | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) | aumento | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| adhesion molecules fibronectin (FN) | aumento | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) | Aumento | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) | aumento | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| beta1 integrin (Integrinb1) | aumento | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| HES1 | aumento | (QIU <i>et al.</i> , 2017) |
| HEY1 | aumento | (QIU <i>et al.</i> , 2017) |
| fibroblast growth factor 2 (FGF2) | Igual controle | (LUO <i>et al.</i> , 2014b) |
| Transforming growth factor beta-1 (TGFB1) | Igual controle | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) |
| Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) | Igual controle | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) |
| osterix (OSX) | Igual controle | (NIU <i>et al.</i> , 2016) |
| Fibroblast growth factor 4 (FGF4) | Igual controle | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) |
| superoxide dismutase (SOD1) | Igual controle | (LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) |
| glutathione synthase (GSS) | Igual controle | (LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) |
| catalase | Igual controle | (LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) |
| NESTIN | Igual controle | (LOISON-ROBERT <i>et al.</i> , 2018) |
| NOTCH | Menor controle | (QIU <i>et al.</i> , 2017) |

4.4.5 EXPRESSÃO PROTEICA

Somente um estudo avaliou a expressão proteica de DMP1 em SHED após contato com CEBs (ARAÚJO *et al.*, 2018). Nos estudos em DPSC, vários genes foram estudados com relatos de aumentos e diminuição de acordo com o estudo (Tabela 4).

Tabela 4 – Expressão proteica após o contato das DPSCs com os CEBs

| Proteína | Efeito | Autor/ano |
|--|----------------|--|
| Dentin matrix acidic phosphoprotein 1 (DMP1) | aumento | (CHEN <i>et al.</i> , 2016; NIU <i>et al.</i> , 2016; CHEN <i>et al.</i> , 2019) |
| Dentin sialophosphoprotein (DSPP) | aumento | (CHEN <i>et al.</i> , 2016; NIU <i>et al.</i> , 2016; CHEN <i>et al.</i> , 2019) |
| BONE SIALOPROTEIN (BSP) | aumento | (NIU <i>et al.</i> , 2016) |
| Vascular endothelial growth factor (VEGF) | aumento | (PARANJPE <i>et al.</i> , 2010) |
| Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) | aumento | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) |
| monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) | aumento | (OMIDI <i>et al.</i> , 2020) |
| HES1 | aumento | (QIU <i>et al.</i> , 2017) |
| P62 | aumento | (QIU <i>et al.</i> , 2017) |
| Lc3 | aumento | (QIU <i>et al.</i> , 2017) |
| p42/p44, p38 e JNK MAPKs | aumento | (ZHAO <i>et al.</i> , 2012) |
| Transforming growth factor beta-1 (TGFB1) | aumento | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014; OMIDI <i>et al.</i> , 2018) |
| TNFa | Igual controle | (OMIDI <i>et al.</i> , 2020) |
| Interleukin 8 (IL-8) | Igual controle | (OMIDI <i>et al.</i> , 2020) |
| Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) | diminuição | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) |
| Fibroblast growth factor 4 (FGF4) | aumento | (ASGARY <i>et al.</i> , 2014) |
| NOTCH | aumento | (QIU <i>et al.</i> , 2017) |
| C5a | Igual controle | (GIRAUD <i>et al.</i> , 2017) |

5. DISCUSSÃO

Os resultados da análise qualitativa desta revisão sistemática evidenciaram poucos estudos dos efeitos biológicos após o contato dos CEBs com as SHEDs. De forma geral, os CEBs aumentam a migração, mineralização, atividade da fosfatase alcalina, expressão gênica de ALP, OCN e DSPP e da expressão proteica de DMP1 em SHED. Nas DPSCs, alguns estudos mostraram maior e outros menor migração e a atividade da fosfatase alcalina, com grande variabilidade nos riscos de viés. A formação de nódulos de mineralização foi maior após o contato das DPSCs com os CEBs. Uma maior expressão dos genes (DMP1, DSPP, ALP, BSP, OCN) e proteínas (DMP1, DSPP e BSP) relacionados com a mineralização pelas DPSCs após o contato com CEBs foi encontrado.

A migração das células para áreas lesionadas é necessária para a homeostase do tecido e sua regeneração. Os CEBs aumentaram a migração de SHEDs (COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2018). Apesar de um estudo ter sido classificado com baixo risco de viés (COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017) e outro com risco incerto (ARAÚJO *et al.*, 2018), esse resultado deve ser analisado com precaução devido aos poucos estudos. Em DPSCs, os estudos com risco de viés baixo e incerto mostraram uma similaridade estatística na migração (GIRAUD *et al.*, 2017; PEDANO *et al.*, 2018; SEO *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2020).

A fosfatase alcalina está envolvida com a fase inicial da biomineralização da matriz dentinária, promovendo a defosforilação das proteínas da matriz celular, resultando em fosfato inorgânico (GOLDBERG *et al.*, 2011). Em SHED, houve um aumento da atividade da fosfatase alcalina (BIN, 2014), enquanto que em DPSCs, a atividade da fosfatase alcalina parece não ser afetada pelos CEBs, conforme mostrado pelos estudos classificados com riscos de viés baixo e incerto (BORTOLUZZI *et al.*, 2015; MESTIERI *et al.*, 2015; NIU *et al.*, 2016; WIDBILLER *et al.*, 2016; FARSI *et al.*, 2018; ONAY *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2019).

É importante enfatizar que esses resultados devem ser cautelosamente interpretados pelo limitado número de estudos em SHED e pela variabilidade do risco de viés nos estudos em DPSCs.

O depósito de mineral na matriz extracelular (mineralização) é um estágio avançado do processo de diferenciação odontoblástica sofrido pelas células tronco da polpa de dentes decíduos e permanentes. Tanto em SHED (BIN, 2014; COLLADO-GONZALEZ *et al.*, 2017; ATHANASIADOU *et al.*, 2018; DAHAKE *et al.*, 2020b), como em DPSCs (ASGARY *et al.*, 2014; LUO *et al.*, 2014b; AJLAN *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016; NIU *et al.*, 2016; MOHAMED; FAYYAD, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017; LOISON-ROBERT *et al.*, 2018; LATIF *et al.*, 2019; SEO *et al.*, 2019; DAHAKE *et al.*, 2020a; DOU *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2020; PETTA *et al.*, 2020a), o contato dos CEBs resultou em uma maior mineralização.

ALP e OCN não são genes marcadores de diferenciação odontogênica, mas eles tem um papel chave na mineralização da matriz dentinária, enquanto que DSPP é um gene marcador específico dos estágios iniciais da diferenciação odontogênica e pertence à família dos SIBLINGs (Small Integrin-Binding Ligand N-linkedGlycoproteins), que são importantes reguladores da formação do cristal e da matriz dentinária (ATHANASIADOU *et al.*, 2018). DMP-1 é um gene expresso no início da diferenciação odontoblástica e tem um papel regulatório na organização da matriz colágena e na mineralização dentinária (ARAÚJO *et al.*, 2018). BSP é um gene específico de tecidos mineralizados e é expresso no início da formação óssea durante a embriogênese (CHEN *et al.*, 2011). O corpo de evidência analisado por essa revisão sistemática encontrou um aumento desses genes e proteínas após o contato dos CEBs com SHED (ARAÚJO *et al.*, 2018; ATHANASIADOU *et al.*, 2018) e DPSC (PARANJPE *et al.*, 2010; CHEN *et al.*, 2011; ASGARY *et al.*, 2014; LUO *et al.*, 2014a; ZHU *et al.*, 2014; BORTOLUZZI *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016; NIU *et al.*, 2016; WIDBILLER *et al.*, 2016;

MOHAMED; FAYYAD, 2017; FARSI *et al.*, 2018; PEDANO *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2019; LATIF *et al.*, 2019; YOUSSEF *et al.*, 2019). Novamente, enfatiza-se o número limitado de estudos em SHED, o que leva a uma interpretação cautelosa desse resultado e a necessidade de estudos futuros.

Muitos estudos foram classificados com risco de viés alto e incerto principalmente pela falta de caracterização das células usadas e pela falta de randomização (utilizando somente um indivíduo doador) e/ou cegamento. Desde 2006, existe um documento com os critérios mínimos de caracterização para células tronco de origem dentária (DOMINICI *et al.*, 2006). Considerando-se a morfologia semelhante das células tronco de dentes decíduos e permanentes com fibroblastos pulparez é imperativo o uso da caracterização. Em cultura celular, as réplicas de células provenientes de um mesmo doador, ou seja, os números de poços da placa de cultura, são consideradas réplicas técnicas e não são consideradas como unidades biológicas, mesmo que os experimentos tenham sido feitos em triplicata (LAZIC *et al.*, 2018), o que favorece a pseudoreplicação, onde ou os tratamentos não são replicados apesar de as amostras serem ou as réplicas não são estatisticamente independentes.

A falta de uma escala de risco de viés para estudos *in vitro* validada na literatura (ZENG *et al.*, 2015) e a impossibilidade de se realizar a meta-análise dos estudos em SHED, pelo seu número reduzido e dos estudos em DPSCs pela grande variabilidade de técnicas diferentes, são limitadores dos resultados dessa revisão sistemática, recomendando-se cautela na interpretação dos mesmos.

6. CONCLUSÃO

Os CEBs aumentam a migração, mineralização, atividade da fosfatase alcalina, em SHED. Em DPSCs, a formação de nódulos de mineralização foi maior, enquanto a migração e a atividade da fosfatase alcalina apresentaram grande variação entre os estudos. Uma maior expressão dos genes e proteínas relacionados com a mineralização pelas DPSCs e SHED após o contato com CEBs foi encontrado. Poucos estudos apresentaram baixo risco de viés, portanto, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados. Estudos futuros são necessários para avaliar os efeitos biológicos dos CEBs nas SHED e confirmar o efeito na migração e atividade da fosfatase alcalina em DPSCs.

REFERÊNCIAS

- AAPD. Pulp Therapy for Primary and Immature Permanent Teeth. **Pediatr Dent**, p. 343-351, Sep 15 2019.
- AHMED, H.; LUDDIN, N.; KANNAN, T.; MOKHTAR, K.; AHMAD, A. Calcium chloride dihydrate affects the biological properties of white mineral trioxide aggregate on dental pulp stem cells: An in vitro study. **Saudi Endodontic Journal**, 8, n. 1, p. 25-33, 2018.
- AJLAN, S. A.; ASHRI, N. Y.; ALDAHMAH, A. M.; ALNBAHEEN, M. S. Osteogenic differentiation of dental pulp stem cells under the influence of three different materials. **BMC oral health**, 15, p. 132-132, 2015.
- ALSHWAIMI, E.; BOGARI, D.; AJAJ, R. *et al.* In vitro antimicrobial effectiveness of root canal sealers against enterococcus faecalis: A Systematic Review. **Journal of Endodontics**, 42, n. 11, p. 1588-1597, 2016.
- ARAÚJO, L. B.; COSME-SILVA, L.; FERNANDES, A. P. *et al.* Effects of mineral trioxide aggregate, Biodentine™ and calcium hydroxide on viability, proliferation, migration and differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **J Appl Oral Sci**, 26, p. e20160629, 2018.
- ASGARY, S.; NAZARIAN, H.; KHOJASTEH, A.; SHOKOUHINEJAD, N. Gene expression and cytokine release during odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells induced by 2 endodontic biomaterials. **J Endod**, 40, n. 3, p. 387-392, 2014.
- ATHANASIADOU, E.; PASCHALIDOU, M.; THEOCHARIDOU, A. *et al.* Biological interactions of a calcium silicate based cement (Biodentine™) with Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous teeth. **Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials**, 34, n. 12, p. 1797-1813, 2018.
- BIN, C. V. (2014). Efeito de biomateriais no crescimento e funcionalidade de células progenitoras da polpa dentária: 75-75.
- BORTOLUZZI, E. A.; NIU, L. N.; PALANI, C. D. *et al.* Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization. **Dent Mater**, 31, n. 12, p. 1510-1522, 2015.
- CHALISSERRY, E. P.; NAM, S. Y.; PARK, S. H.; ANIL, S. Therapeutic potential of dental stem cells. **J Tissue Eng**, 8, p. 2041731417702531, Jan-Dec 2017.
- CHANG, S. W.; BAE, W. J.; YI, J. K. *et al.* Odontoblastic Differentiation, Inflammatory Response, and Angiogenic Potential of 4 Calcium Silicate-based Cements: Micromega MTA, ProRoot MTA, RetroMTA, and Experimental Calcium Silicate Cement. **Journal of Endodontics**, 41, n. 9, p. 1524-1529, 2015.

CHEN, C. C.; SHIE, M. Y.; DING, S. J. Human dental pulp cell responses to new calcium silicate-based endodontic materials. **INTERNATIONAL ENDODONTIC JOURNAL**, 44, n. 9, p. 836-842, 2011.

CHEN, Y.-W.; HO, C.-C.; HUANG, T.-H.; HSU, T.-T.; SHIE, M.-Y. The Ionic Products from Mineral Trioxide Aggregate-induced Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Cells via Activation of the Wnt/beta-catenin Signaling Pathway. **JOURNAL OF ENDODONTICS**, 42, n. 7, p. 1062-1069, 2016.

CHEN, Y.; GAO, Y.; TAO, Y.; LIN, D.; AN, S. Identification of a Calcium-sensing Receptor in Human Dental Pulp Cells That Regulates Mineral Trioxide Aggregate-induced Mineralization. **Journal of endodontics**, 45, n. 7, p. 907-916, 2019.

CINTRA, L. T. A.; BENETTI, F.; DE AZEVEDO QUEIROZ, Í. O. *et al.* Cytotoxicity, Biocompatibility, and Biomineralization of the New High-plasticity MTA Material. **Journal of Endodontics**, 43, n. 5, p. 774-778, 2017.

COLL, J. A.; SEALE, N. S.; VARGAS, K. *et al.* Primary Tooth Vital Pulp Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. **Pediatr Dent**, 39, n. 1, p. 16-123, Jan 15 2017.

COLLADO-GONZALEZ, M.; GARCIA-BERNAL, D.; ONATE-SANCHEZ, R. E. *et al.* Cytotoxicity and bioactivity of various pulpotomy materials on stem cells from human exfoliated primary teeth. **INTERNATIONAL ENDODONTIC JOURNAL**, 50, n. 2, p. E19-E30, 2017.

CORDEIRO, M. M.; DONG, Z.; KANEKO, T. *et al.* Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. **J Endod**, 34, n. 8, p. 962-969, Aug 2008.

CUADROS-FERNÁNDEZ, C.; RODRÍGUEZ, A. L.; SÁEZ-MARTÍNEZ, S.; GARCÍA-BINIMELIS, J.; MERCADÉ, M. Short-term treatment outcome of pulpotomies in primary molars using mineral trioxide aggregate and Biodentine: a randomized clinical trial. **Clinical oral investigations**, 20, n. 7, p. 1639-1645, 2016.

DAHAKA, P. T.; PANCHAL, V. V.; KALE, Y. J. *et al.* Effect of Naturally Occurring Biogenic Materials on Human Dental Pulp Stem Cells (hDPSC): an In Vitro Study. **REGENERATIVE ENGINEERING AND TRANSLATIONAL MEDICINE**, 2020a.

DAHAKA, P. T.; PANPALIYA, N. P.; KALE, Y. J. *et al.* Response of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) to three bioinductive materials - An in vitro experimental study. **The Saudi dental journal**, 32, n. 1, p. 43-51, 2020b.

DAWOOD, A. E.; PARASHOS, P.; WONG, R. H. K.; REYNOLDS, E. C.; MANTON, D. J. Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. **J Investig Clin Dent**, 8, n. 2, May 2017.

DHAR, V.; MARGHALANI, A. A.; CRYSTAL, Y. O. *et al.* Use of Vital Pulp Therapies in Primary Teeth with Deep Caries Lesions. **Pediatr Dent**, 39, n. 5, p. 146-159, Sep 15 2017.

DOMINICI, M.; LE BLANC, K.; MUELLER, I. *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytherapy**, 8, n. 4, p. 315-317, 2006.

DOU, L.; YAN, Q.; YANG, D. Effect of five dental pulp capping agents on cell proliferation, viability, apoptosis and mineralization of human dental pulp cells. **Exp. Ther. Med.**, 19, n. 3, p. 2377-2383, 2020.

DUARTE, M. A. H.; MARCIANO, M. A.; VIVAN, R. R. *et al.* Tricalcium silicate-based cements: properties and modifications. **Braz Oral Res**, 32, n. suppl 1, p. e70, Oct 18 2018.

EMARA, R.; ELHENNAWY, K.; SCHWENDICKE, F. Effects of calcium silicate cements on dental pulp cells: A systematic review. **J Dent**, 77, p. 18-36, Oct 2018.

FARSI, N. M.; EL ASHIRY, E. A.; ABDRABUH, R. E.; BASTAWI, H. A.; EL MELIGY, O. A. Effect of Different Pulp Capping Materials on Proliferation and Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND ALLIED SCIENCES**, 7, n. 3, p. 209-223, 2018.

GIRAUD, T.; RUFAS, P.; CHMILEWSKY, F. *et al.* Complement Activation by Pulp Capping Materials Plays a Significant Role in Both Inflammatory and Pulp Stem Cells' Recruitment. **Journal of Endodontics**, 43, n. 7, p. 1104-1110, 2017.

GOLDBERG, M.; KULKARNI, A. B.; YOUNG, M.; BOSKEY, A. Dentin: Structure, Composition and Mineralization: The role of dentin ECM in dentin formation and mineralization. **Front Biosci**, 1, n. 3, p. 711-735, 2011.

HONÓRIO, H. M.; SANTIAGO-JÚNIOR, J. F. (2018). Fundamentos das Revisões Sistemáticas em Odontologia. São Paulo, Quintessence Editora.

JITARU, S.; HODISAN, I.; TIMIS, L.; LUCIAN, A.; BUD, M. The use of bioceramics in endodontics - literature review. **Clujul medical (1957)**, 89, n. 4, p. 470-473, 2016.

KIM, Y.; LEE, D.; SONG, D.; KIM, H.-M.; KIM, S.-Y. Biocompatibility and Bioactivity of Set Direct Pulp Capping Materials on Human Dental Pulp Stem Cells. **Materials (Basel, Switzerland)**, 13, n. 18, 2020.

KULKARNI, S.; MEER, M.; GEORGE, R. The effect of photobiomodulation on human dental pulp-derived stem cells: systematic review. **Lasers Med Sci**, Jun 22 2020.

LATIF, R. M. A. A. E.; ABDELFAH, M. I.; ABOUL-EZZ, E. H. A.; EL DIN, M. S. M. S.; KHALEK, W. M. A. A. Comparison between the Effect of MTA and Biodentine on Proliferation and Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells (In Vitro Study). **Journal of Stem Cells**, 14, n. 2, p. 65-74, 2019.

LAZIC, S. E.; CLARKE-WILLIAMS, C. J.; MUNAFÒ, M. R. What exactly is 'N' in cell culture and animal experiments? **PLOS Biology**, 16, n. 4, p. e2005282, 2018.

LOISON-ROBERT, L. S.; TASSIN, M.; BONTE, E. *et al.* In vitro effects of two silicate-based materials, Biodentine and BioRoot RCS, on dental pulp stem cells in models of reactionary and reparative dentinogenesis. **PLoS ONE**, 13, n. 1, 2018.

LUO, Z.; KOHLI, M. R.; YU, Q. *et al.* Biodentine induces human dental pulp stem cell differentiation through mitogen-activated protein kinase and calcium-/calmodulin-dependent protein kinase II pathways. **J Endod**, 40, n. 7, p. 937-942, 2014a.

LUO, Z.; LI, D.; KOHLI, M. R. *et al.* Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. **J Dent**, 42, n. 4, p. 490-497, 2014b.

MAHER, A.; NÚÑEZ-TOLDRÀ, R.; CARRIO, N. *et al.* The Effect of Commercially Available Endodontic Cements and Biomaterials on Osteogenic Differentiation of Dental Pulp Pluripotent-Like Stem Cells. **Dentistry journal**, 6, n. 4, 2018.

MESTIERI, L. B.; GOMES-CORNELIO, A. L.; RODRIGUES, E. M. *et al.* Biocompatibility and bioactivity of calcium silicate-based endodontic sealers in human dental pulp cells. **JOURNAL OF APPLIED ORAL SCIENCE**, 23, n. 5, p. 467-471, 2015.

MIURA, M.; GRONTHOS, S.; ZHAO, M. *et al.* SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 100, n. 10, p. 5807-5812, May 13 2003.

MOHAMED, D. A.; FAYYAD, D. M. The effect of different bioactive materials on the odontogenic differentiation potential of dental pulp stem cells using two different culture mediums. **Tanta Dental Journal**, 14, n. 3, p. 120, 2017.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, 6, n. 7, p. e1000097, Jul 21 2009.

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst Rev**, 4, n. 1, p. 1, Jan 1 2015.

NIU, L. N.; PEI, D. D.; MORRIS, M. *et al.* Mineralogenic characteristics of osteogenic lineage-committed human dental pulp stem cells following their exposure to a discoloration-free calcium aluminosilicate cement. **Dent Mater**, 32, n. 10, p. 1235-1247, 2016.

OMIDI, S.; BAGHERI, M.; FAZLI, M.; AHMADIANKIA, N. The effect of different pulp-capping materials on proliferation, migration and cytokine secretion of human dental pulp stem cells. **Iran. J. Basic Med. Sci.**, 23, n. 6, p. 768-775, 2020.

OMIDI, S.; BAGHERI, M.; FAZLI, M.; AHMADIANKIA, N. Effects of two calcium silicate cements on transforming growth factor- β 1 secretion from human dental pulp stem cells. **Iranian Endodontic Journal**, 13, n. 4, p. 522-527, 2018.

ONAY, E. O.; YURTCU, E.; TERZI, Y. K. *et al.* Odontogenic effects of two calcium silicate-based biomaterials in human dental pulp cells. **ADVANCES IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**, 27, n. 11, p. 1541-1547, 2018.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**, 5, n. 1, p. 210, Dec 5 2016.

PARANJPE, A.; ZHANG, H.; JOHNSON, J. D. Effects of mineral trioxide aggregate on human dental pulp cells after pulp-capping procedures. **Journal of endodontics**, 36, n. 6, p. 1042-1047, 2010.

PARIROKH, M.; TORABINEJAD, M. Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review-Part III: Clinical Applications, Drawbacks, and Mechanism of Action. **Journal of Endodontics**, 36, n. 3, p. 400-413, 2010.

PARIROKH, M.; TORABINEJAD, M.; DUMMER, P. M. H. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview - part I: vital pulp therapy. **International Endodontic Journal**, 51, n. 2, p. 177-205, 2018.

PEDANO, M. S.; LI, X.; LI, S. *et al.* Freshly-mixed and setting calcium-silicate cements stimulate human dental pulp cells. **Dent Mater**, 34, n. 5, p. 797-808, 2018.

PEDANO, M. S.; LI, X.; YOSHIHARA, K.; LANDUYT, K. V.; VAN MEERBEEK, B. Cytotoxicity and Bioactivity of Dental Pulp-Capping Agents towards Human Tooth-Pulp Cells: A Systematic Review of In-Vitro Studies and Meta-Analysis of Randomized and Controlled Clinical Trials. **Materials (Basel)**, 13, n. 12, Jun 12 2020.

PERALTA-MAMANI, M.; RIOS, D.; DUARTE, M. A. H.; SANTIAGO JUNIOR, J. F.; HONÓRIO, H. M. Manual vs. rotary instrumentation in endodontic treatment of permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. **Am J Dent**, 32, n. 6, p. 311-324, Dec 2019.

PETTA, T. M.; PEDRONI, A. C. F.; SAAVEDRA, D. F. *et al.* The effect of three different pulp capping cements on mineralization of dental pulp stem cells. **Dent Mater J**, 39, n. 2, p. 222-228, 2020a.

PETTA, T. M.; PEDRONI, A. C. F.; SAAVEDRA, D. F. *et al.* The effect of three different pulp capping cements on mineralization of dental pulp stem cells. **Dental Materials Journal**, 39, n. 2, p. 222-228, 2020b.

PRATI, C.; GANDOLFI, M. G. Calcium silicate bioactive cements: Biological perspectives and clinical applications. **Dent Mater**, 31, n. 4, p. 351-370, Apr 2015.

QIU, W.; SUN, B.; HE, F.; ZHANG, Y. MTA-induced Notch activation enhances the proliferation of human dental pulp cells by inhibiting autophagic flux. **INTERNATIONAL ENDODONTIC JOURNAL**, 50, n. 2, p. E52-E62, 2017.

RAGHAVENDRA, S. S.; JADHAV, G. R.; GATHANI, K. M.; KOTADIA, P. Bioceramics in endodontics - a review. **Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry**, 51, n. 3 Suppl 1, p. S128-S137, 2017.

RATHINAM, E.; RAJASEKHARAN, S.; CHITTURI, R. T. *et al.* Gene Expression Profiling and Molecular Signaling of Various Cells in Response to Tricalcium Silicate Cements: A Systematic Review. **Journal of Endodontics**, 42, n. 12, p. 1713-1725, 2016.

RODRIGUES, E. M.; CORNELIO, A. L. G.; MESTIERI, L. B. *et al.* Human dental pulp cells response to mineral trioxide aggregate (MTA) and MTA Plus: cytotoxicity and gene expression analysis. **INTERNATIONAL ENDODONTIC JOURNAL**, 50, n. 8, p. 780-789, 2017.

SAGHIRI, M. A.; ORANGI, J.; ASATOURIAN, A. *et al.* Calcium silicate-based cements and functional impacts of various constituents. **Dent Mater J**, 36, n. 1, p. 8-18, Jan 31 2017.

SAKAI, V. T.; ZHANG, Z.; DONG, Z. *et al.* SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. **J Dent Res**, 89, n. 8, p. 791-796, Aug 2010.

SANZ, J. L.; RODRÍGUEZ-LOZANO, F. J.; LLENA, C.; SAURO, S.; FORNER, L. Bioactivity of bioceramic materials used in the dentin-pulp complex therapy: A systematic review. **Materials**, 12, n. 7, p. 1-30, 2019.

SEO, D.-G.; LEE, D.; KIM, Y.-M.; SONG, D.; KIM, S.-Y. Biocompatibility and mineralization activity of three calcium silicate-based root canal sealers compared to conventional resin-based sealer in human dental pulp stem cells. **Materials**, 12, n. 15, p. 2482, 2019.

SUN, Y.; LIU, J.; LUO, T.; SHEN, Y.; ZOU, L. Effects of two fast-setting pulp-capping materials on cell viability and osteogenic differentiation in human dental pulp stem cells: An in vitro study. **Archives of Oral Biology**, 100, p. 100-105, 2019.

SUN, Y.; LUO, T.; SHEN, Y. *et al.* Effect of iRoot Fast Set root repair material on the proliferation, migration and differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. **PLoS ONE**, 12, n. 10, 2017.

TOMÁS-CATALÁ, C. J.; COLLADO-GONZÁLEZ, M.; GARCÍA-BERNAL, D. *et al.* Comparative analysis of the biological effects of the endodontic bioactive cements MTA-Angelus, MTA Repair HP and NeoMTA Plus on human dental pulp stem cells. **International endodontic journal**, 50, p. e63-e72, 2017.

TOMÁS-CATALA, C. J.; COLLADO-GONZALEZ, M.; GARCIA-BERNAL, D. *et al.* Biocompatibility of New Pulp-capping Materials NeoMTA Plus, MTA Repair HP, and Biodentine on Human Dental Pulp Stem Cells. **JOURNAL OF ENDODONTICS**, 44, n. 1, p. 126-132, 2018.

TORABINEJAD, M.; PARIROKH, M.; DUMMER, P. M. H. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview – part II: other clinical applications and complications. **International Endodontic Journal**, 51, n. 3, p. 284-317, 2018.

WIDBILLER, M.; LINDNER, S. R.; BUCHALLA, W. *et al.* Three-dimensional culture of dental pulp stem cells in direct contact to tricalcium silicate cements. **Clin Oral Investig**, 20, n. 2, p. 237-246, 2016.

YOUSSEF, A. R.; EMARA, R.; TAHER, M. M. *et al.* Effects of mineral trioxide aggregate, calcium hydroxide, biodentine and Emdogain on osteogenesis, Odontogenesis, angiogenesis and cell viability of dental pulp stem cells. **BMC Oral Health**, 19, n. 1, 2019.

ZENG, X.; ZHANG, Y.; KWONG, J. S. *et al.* The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. **Journal of evidence-based medicine**, 8, n. 1, p. 2-10, 2015.

ZHANG, N.; CHEN, B.; WANG, W. *et al.* Isolation, characterization and multi-lineage differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **Mol Med Rep**, 14, n. 1, p. 95-102, Jul 2016.

ZHAO, X.; HE, W.; SONG, Z. *et al.* Mineral trioxide aggregate promotes odontoblastic differentiation via mitogen-activated protein kinase pathway in human dental pulp stem cells. **Molecular Biology Reports**, 39, n. 1, p. 215-220, 2012.

ZHU, L.; YANG, J.; ZHANG, J. *et al.* In vitro and in vivo evaluation of a nanoparticulate bioceramic paste for dental pulp repair. **Acta Biomater.**, 10, n. 12, p. 5156-5168, 2014.