



TERAPIA CELULAR E A ENDODONTIA REGENERATIVA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ARTIGO DE REVISÃO

MENDONÇA, Lucas Francisco Arruda¹, FERNANDES, Natalia do Reis², BENEDETTO, Michele di³, JOÃO, Mariana Mena Barreto Pivoto⁴, PERES, Silvia Helena de Carvalho Sales⁵, MEIRA, Gabriela de Figueiredo⁶, LOPES, Luana Pontes Barros⁷

MENDONÇA, Lucas Francisco Arruda. *et al.* **Terapia celular e a endodontia regenerativa: uma revisão de literatura.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano. 08, Ed. 04, Vol. 06, pp. 67-85. Abril de 2023. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/odontologia/endodontia-regenerativa>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/odontologia/endodontia-regenerativa

RESUMO

Terapia celular é a área da biologia médica que se utiliza de células para realização de procedimentos terapêuticos para a correção de dificuldades estruturais ou funcionais do organismo. Objetivo: investigar as aplicações da terapia celular na endodontia regenerativa. Metodologia: realizou-se uma revisão integrativa de literatura, em pares, de acordo com o Diretrizes da Declaração PRISMA, com abordagem teórica reflexiva com artigos de 2018 a 2022, utilizando as palavras-chaves: “terapia celular” e “endodontia regenerativa”. Resultados: dentre os 132 artigos encontrados, 33 foram incluídos nesse estudo, predominantemente no idioma inglês, sendo estes agrupados em duas temáticas: “A utilização da terapia celular em dentes humanos com e sem vitalidade” e “Estudos no mundo sobre o potencial regenerativo endodôntico da terapia celular”. Conclusão: existe, atualmente, o consenso na literatura sobre o potencial da terapia celular na endodontia regenerativa, inclusive na revitalização de dentes necrosados.

Palavras-chaves: Revisão, Terapia celular, Endodontia Regenerativa.



1. INTRODUÇÃO

Terapia celular é a área da biologia médica que se utiliza de células para realização de procedimentos terapêuticos para a correção de dificuldades estruturais ou funcionais do organismo. Nessa terapêutica, as células são cultivadas e alteradas fora do corpo para, então, serem injetadas no paciente. Quando as células são originadas do próprio paciente, podemos classificá-las como autólogas, mas quando elas têm origem a partir de um doador, nomeamos a de alogênicas. Existem, também, terapias celulares gênicas, que funcionam alterando genes em tipos específicos de células e inserindo-as no corpo (MILTON e RUIZ, 2005; ALQAHTANI *et al.*, 2018).

Essa forma de tratamento, iniciou-se no século XIX, quando o neurologista britânico Charles-Edward Brown-Séquard tentou prevenir os efeitos do envelhecimento por meio da injeção de extratos de testículos de animais em seres humanos (LEFRÈRE e BERCHE, 2010). A técnica se popularizou em 1997, quando o mundo conheceu o primeiro mamífero clonado a partir das manipulações de Células-Tronco (CTs), a ovelha Dolly (PETERSEN, 2002; SILVA, 2004). Atualmente, essa terapêutica vem sendo empregada na medicina para prevenir a rejeição de órgão transplantados, o que levou ao êxito dos transplantes de medula óssea (STARZL, 2000).

Na odontologia, a utilização de terapia celular tem se mostrado bastante promissora nas áreas de cirurgia e implantodontia para a regeneração óssea (PELEGRINE *et al.*, 2014) e na endodontia regenerativa para tratamento de lesões periapicais (BRIZUELA *et al.*, 2020).

Antes do termo “endodontia regenerativa”, Iwaya *et al.* (2001), utilizaram a denominação 'revascularização', como terapêutica de lesões periapicais, tendo em vista a técnica restabelecer a vitalidade dental. Posteriormente, observou-se que os tecidos regenerados no espaço do canal foram além dos vasos, tecidos duros e



moles, necessitando de uma atualização na terminação para 'revitalização' como mais aplicável (HUANG e LIN, 2008; SHI *et al.*, 2017).

Entretanto, em 2007, o termo 'endodontia regenerativa' foi adotado pela Associação Americana de Endodontistas (MURRAY *et al.*, 2007), tendo em vista a técnica aplicar o conceito da tríade de engenharia de tecidos: fatores de crescimento bioativos no espaço do canal para regenerar o tecido pulpar danificado, *scaffold* biomimética e células-tronco (NAKASHIMA e AKAMINE, 2005). A endodontia regenerativa é todo procedimento de base biológica desenhado para compensar estruturas dentárias deterioradas, sejam elas dentina e/ou estruturas radiculares, bem como células do complexo polpa-dentina, de dentes necrosados ou imaturos (MURRAY *et al.*, 2007; PULYODAN *et al.*, 2020).

A terapia celular, quando associada a Endodontia Regenerativa (ER), objetiva substituir o tecido pulpar danificado, para assim, recuperar o complexo dentina-pulpar. Para a realização dessa terapêutica, utiliza-se células-tronco da polpa dentária, tendo em vista seu potencial odontogênico específico, alta proliferação, propriedade neurovascular e fácil acessibilidade. Recentemente, o sucesso da técnica foi constatado por meio da reconstrução da polpa neuro vascularizada, após um procedimento de pulpectomia (LIU *et al.*, 2021; PINTO e VIDAL, 2022).

Em confluência da crescente quantidade de estudos sobre terapia celular e suas variadas possibilidades de aplicações nas áreas da saúde, realizou-se uma revisão de literatura integrativa com o objetivo de investigar as aplicações da terapia celular na endodontia regenerativa.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura, em pares, de acordo com o Diretrizes da Declaração PRISMA, com abordagem teórica reflexiva (MOHER *et al.*, 2009). Para a busca dos artigos, foram utilizadas somente a base de dados da



PubMed, utilizando os descritores “terapia celular” e “endodontia regenerativa”, obtendo, a partir disso, 132 resultados.

Para mais, essa revisão se desenvolveu em seis etapas. Na primeira parte, houve a designação do tema, hipótese e pergunta de pesquisa: “qual a viabilidade e como a terapia celular vem sendo aplicada para a regeneração da polpa dentaria?”.

Em seguida, foi feita a eleição dos critérios de inclusão, onde foram incluídos os artigos originais, que responderam aos objetivos do estudo e que foram publicados entre o período de 2018 a 2022. O recorte temporal adotado é justificado pelo fato de se tratar dos cinco últimos anos do desenvolvimento da pesquisa. Considerou-se elegível para o estudo, ensaios clínicos longitudinais prospectivos ou retrospectivos, estudos observacionais e estudos *in vivo*, *in situ* sobre a temática abordada. Junto desse, elegeu-se os critérios de exclusão dos artigos, que contemplavam dissertações, teses ou trabalhos incompletos. Exclui-se, também, os estudos que não articulassem no título ou resumo os termos “terapia celular” com “endodontia regenerativa”.

Para além, designou-se as informações que foram extraídas dos estudos incluídos. No quinto passo, foi feita a avaliação e interpretação dos estudos e resultados e, por fim, foi apresentada a síntese dos artigos incluídos.

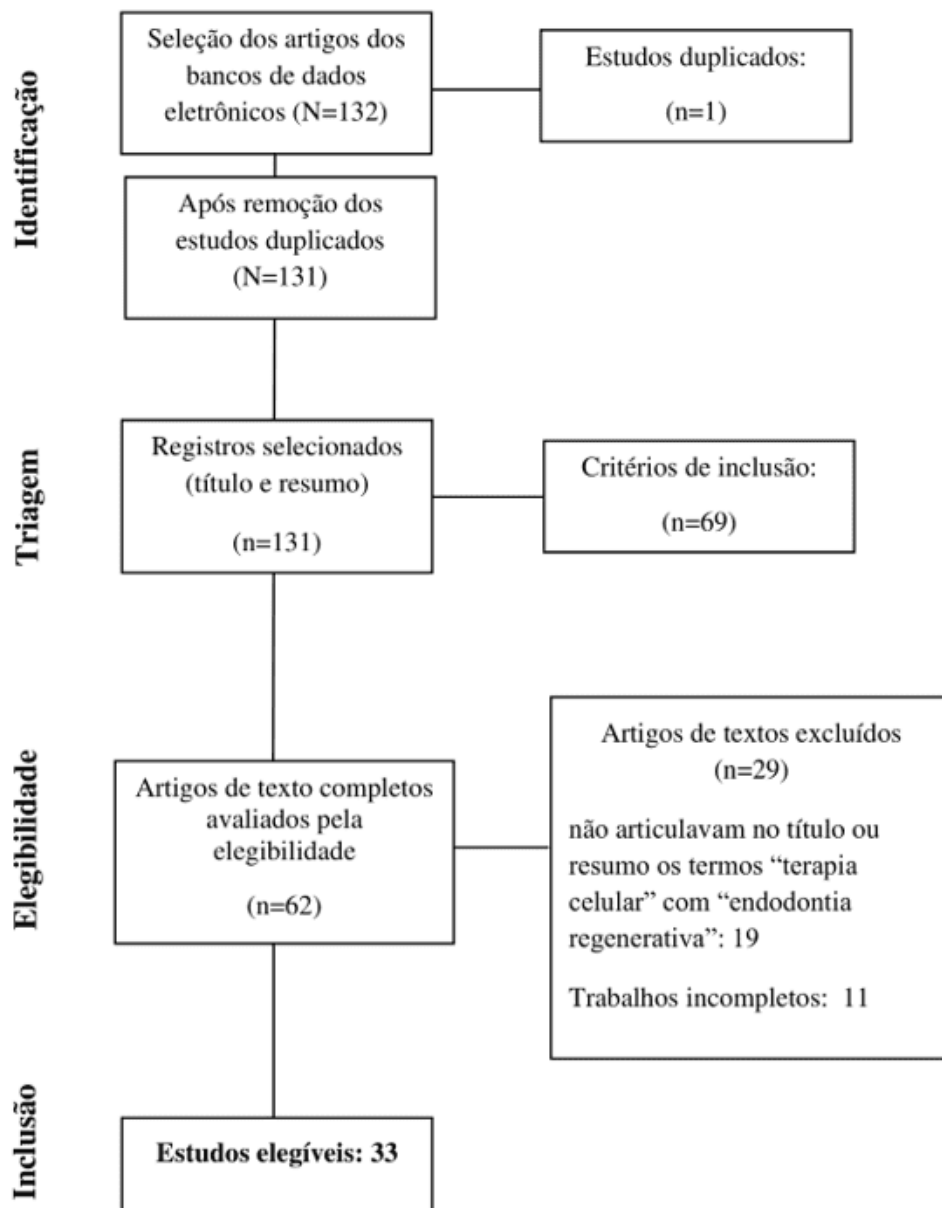
Com essa triagem, foram excluídos 99 estudos. Os estudos elegíveis foram, então, revisados em pares e incluídos na revisão de literatura, como demonstra o fluxograma 1.

Por conseguinte, ocorreu a análise dos estudos por meio da releitura exaustiva dos materiais e fichamento para subsequentemente se desenvolver a metanálise dos estudos através da comparação dos dados do fichamento inicial.

Por fim, os dados foram organizados em quadros e tabelas por meio dos programas Microsoft Excel (versão 2022), World (versão 2022), que foi apresentado em forma

de quadro organizado em cinco categorias: título, ano de publicação, objetivo, desenho e país de origem.

Esquema 1. Fluxograma do processo de inclusão dos artigos seguindo o modelo da declaração PRISMA



Fonte: Autores (2022).



3. RESULTADOS

Dentre os 132 artigos encontrados, 33 foram incluídos nesse estudo, predominantemente no idioma inglês, sendo estes agrupados em duas temáticas: “A utilização da terapia celular em dentes humanos com e sem vitalidade” e “Estudos no mundo sobre o potencial regenerativo endodôntico da terapia celular”.

Na tabela 1, está descrito a análise descritiva dos artigos selecionados, onde observamos que existem uma alta prevalência de revisões de literatura, equivalendo a mais de 1/3 da amostra (36,36%) e, os estudos que menos se repetiram, foram as análises clínicas (3,03%). O país que mais publicou artigos sobre a temática foram os Estados Unidos da América (18,18%) e China (18,18%). Sobre o ano que houve maior número de publicações sobre a temática, 2021 teve o maior percentual (24,24%) quando comparado com o ano de 2022 (15,15%).

Tabela 1. Análise descritiva dos artigos selecionados

País de origem	Quantidade	Porcentagem
Brasil	2	6,06
China	6	18,18
Chile	4	12,12
EUA	6	18,18
Canadá	1	3,03
Itália	3	9,09
Japão	4	12,12
Egito	2	6,06
Venezuela	1	3,03
Líbano	1	3,03
Malásia	1	3,03
Irã	1	3,03
França	1	3,03
Total	33	100,00



Ano de publicações			
2018	7	21,21	
2019	6	18,18	
2020	7	21,21	
2021	8	24,24	
2022	5	15,15	
Total	33	100	
Tipo de estudo			
Relato de Caso	5	15,15	
Ensaio Clínico	4	12,12	
Análise clínica	1	3,03	
Revisão de Literatura	12	36,36	
Análise laboratorial	2	6,06	
Estudo in vivo	3	9,09	
Ensaio in vitro	2	6,06	
Estudo in vitro	4	12,12	
Total	33	100,00	

Fonte: Autores (2022).

No quadro 1, está disponível a sinopse dos estudos incluídos na pesquisa, que contém a identificação dos artigos pelos: títulos, ano, país, metodologia de pesquisa e objetivos do estudo.

Quadro 1. Sinopse dos artigos selecionados.

TÍTULO	ANO	PAÍS	DESENHO	OBJETIVO
Regeneração da Polpa Dentária Induzida por Transplante de Células Estromais Mesenquimais Alogênicas em Dente Maduro: Relato de Caso	2022	Venezuela	Relato de Caso	Relatar o caso de regeneração da Polpa Dentária Induzida por Transplante de Células Estromais Mesenquimais
Terapia Celular Alogênica em Dente Maduro com Periodontite Apical e	2020	Chile	Relato de Caso	Descrever a terapia baseada células-tronco mesenquimais de cordão umbilical alogênicas



Perfuração Radicular Acidental: Relato de Caso				(UC-MSCs) encapsuladas em um bio para um <i>casoscaffold</i> complexo de um dente permanente com periodontite apical e perfuração radicular acidental.
Regeneração da polpa dentária via <i>homing</i> celular	2018	Itália	Revisão de Literatura	Regenerar tecidos semelhantes à polpa dentária usando duas estratégias possíveis: transplante de células e <i>homing</i> de células.
Terapia Celular Regenerativa Pulpar para Molares Maduros: Relato de 2 Casos	2022	Japão	Relato de Caso	Demonstrar a viabilidade e os resultados da terapia celular regenerativa pulpar em molares multirradiculares maduros, que normalmente têm maior prevalência de deltas apicais.
A terapia de fotobiomodulação melhora a viabilidade e migração de células-tronco da polpa dentária humana in vitro associada à regulação positiva da acetilação de histonas	2020	Brasil	Relato de Caso	Avaliar o papel da terapia de fotobiomodulação (PBMT) na viabilidade e migração de células-tronco da polpa dentária humana (hDPSCs) e sua associação a mecanismos epigenéticos, como a acetilação de histonas.
Terapia Celular Personalizada para Pulpite Usando Células- Tronco de Polpa Dentária Autóloga e Fibrina Rica em Plaquetas Leucocitárias: Relato de Caso	2019	Chile	Relato de Caso	Descrever uma terapia celular autóloga regenerativa usando células-tronco mesenquimais de polpa dentária inflamada e fibrina rica em plaquetas de leucócitos (L-PRF) em um dente maduro.
Abordagens baseadas em células-tronco e baseadas em moléculas em odontologia regenerativa: uma revisão tópica	2019	Itália	Revisão de Literatura	Revisar o papel das células tronco para a odontologia regenerativa
Conceitos de regeneração pulpar para dentes não vitais: da engenharia de tecidos às abordagens clínicas	2018	França	Revisão de Literatura	Revisar o papel do sangramento evocado via <i>cell homing</i> na recriação de um tecido vivo que mimetiza a polpa original.
Andaimes macroporosos derivados de ECM de polpa para estimulação do processo de regeneração da polpa dental	2020	Canadá	Análise laboratorial	Fabricar e caracterizar um novo arcabouço tridimensional macroporoso derivado de polpa que permite a fixação, penetração, proliferação e diferenciação de células-tronco mesenquimais.



Caracterização de células-tronco da polpa dentária pré-condicionadas com hipóxia estável em comparação com células-tronco da polpa dentária mobilizadas para aplicação na terapia regenerativa pulpar	2021	Japão	Análise clínica	Demonstrar a segurança e eficácia de DPSCs isolados por mobilização induzida por G-CSF e cultivados sob normóxia (DPSCs mobilizados, MDPSCs) para regeneração de polpa.
Modelos animais para regeneração de polpa baseada em células-tronco: base para aplicações clínicas humanas	2019	Japão	Revisão de literatura	Discutir os modelos de animais pequenos e grandes, incluindo camundongos, furões, cães e minissuínos que têm sido utilizados para experimentar e demonstrar a regeneração do tecido da polpa dentária mediada por células-tronco
Propriedades físicas e biológicas de um andaime de hidrogel de quitosana associado à terapia de fotobiomodulação para regeneração de polpa dentária: um estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	2021	Brasil	Estudo <i>in vivo</i>	Desenvolver um novo andaime para ser aplicado com o coágulo sanguíneo
Andaimes biomiméticos ECM duplos para aplicações regenerativas de polpa dentária	2018	EUA	Análise laboratorial	Desenvolver <i>in vivo</i> abordagens de engenharia tecidual para a regeneração do tecido da polpa dentária.
Capacidade de cicatrização de células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea autóloga em dentes de cães parcialmente pulpotomizados	2019	Egito	Ensaio clínico	Avaliar a capacidade de cicatrização de células-tronco derivadas da medula óssea autólogas (BMSCs) em dentes parcialmente pulpotomizados em um modelo de cão.
Células-tronco do folículo dental resgatam a capacidade regenerativa da polpa dentária inflamada de rato por via parácrina	2020	China	Ensaio Clínico	Avaliar os efeitos parácrinos de rDFSCs na inflamação e regeneração da polpa dentária lesada de ratos para detectar se as DFSCs são um potencial candidato para MSC-miVPT.
Entrega de células-tronco mesenquimais alogênicas/autólogas encapsuladas acessíveis e escaláveis em plasma pobre em plaquetas coagulado para regeneração da polpa dentária	2022	Chile	Estudo <i>in vitro</i>	Avaliar o potencial da combinação de um biomaterial natural e acessível à base de Plasma Pobre de Plaquetas (PPP) como suporte para células-tronco da polpa dentária (DPSC) e células-tronco mesenquimais do cordão umbilical (UC-MS).



Hidrogel de gelatina metacrilatada fotocruzável como sistema de entrega injetável amigável para células para clorexidina em endodontia regenerativa	2022	EUA	Estudo in vitro	Formular hidrogéis de gelatina metacrilada (CHX/GelMA) com clorexidina (CHX) reticulável com amplo espectro de ação contra patógenos endodônticos como uma terapia de desinfecção clinicamente viável antes de procedimentos endodônticos regenerativos.
Regeneração pulpar vascularizada através da injeção de microesferas de criogel GelMA funcionalizadas com sinvastatina carregadas com células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos	2022	China	Estudo in vivo	Regenerar a polpa dentária via terapia baseada em células-tronco para dentes sem polpa
Desregulação de miR-224-5p promove migração e proliferação em células-tronco de polpa dental humana	2019	China	Ensaio clínico	Avaliar se Downregulation de miR-224-5p promove migração e proliferação em células-tronco de polpa dental humana
Os Efeitos de Irrigantes e Medicamentos Intracanalais no Destino de Células-Tronco Derivadas de Dente em Endodontia Regenerativa: Uma Atualização	2020	Líbano	Revisão de literatura	Avaliar os efeitos de irrigantes na migração de células tronco de polpa dentária.
Regulação epigenética das células-tronco da polpa dentária e seu potencial em endodontia regenerativa	2021	China	Revisão de literatura	Oferecer uma visão geral sobre a regulação epigenética do destino de DPSCs; em particular, na proliferação, diferenciação odontogênica, angiogênese e neurogênese.
Tecido de polpa dentária de suíno descelularizado para terapia regenerativa do canal radicular	2018	EUA	Ensaio in vitro	Mostrar a viabilidade de produzir um <i>scaffold</i> de ECM descelularizado
Abordagens de engenharia de tecidos para regeneração de esmalte, dentina e polpa: uma atualização	2020	Egito	Revisão de Literatura	Abordar as diferentes fontes de células-tronco e seus potenciais aplicações clínicas para regenerar o esmalte, a dentina e os tecidos pulpares dentários.
Uma abordagem baseada em células para a regeneração da polpa dentária usando células-tronco mesenquimais: uma revisão de escopo	2021	EUA	Revisão de Literatura	Revisar sistematicamente a eficácia do transplante de células-tronco mesenquimais para a regeneração da polpa dentária.



O papel da terapia com células-tronco na regeneração do complexo dentina-polpa: uma revisão sistemática	2018	Irã	Revisão de Literatura	Analisar estudos em animais publicados desde 2010 para determinar a capacidade da terapia com células-tronco em regenerar o complexo dentina-polpa (DPC) e o sucesso de protocolos clínicos.
Fibrina Rica em Plaquetas Usada em Endodontia Regenerativa e Odontologia: Usos Atuais, Limitações e Recomendações Futuras para Aplicação	2021	Malásia	Ensaio in vitro	Verificar a eficiência de fibrina rica em plaquetas em endodontia regenerativa.
A mediada por METTL3 regula a progressão do ciclo celular das células-tronco da polpa dentária	2021	China	Estudo in vitro	Explorar o efeito biológico da metilação de m ⁶ A em DPSCs.
Regeneração de Polpa Funcional Mediada por Células-Tronco Pulpar	2019	China	Revisão de Literatura	Enfatizar os avanços da neovascularização para a regeneração pulpar
Endodontia regenerativa clínica baseada em células versus livre de células: esclarecimento de conceito e termo	2021	EUA	Revisão de Literatura	Enfatizar a terminologia correta: terapia endodôntica regenerativa sem células versus terapia endodôntica regenerativa baseada em células (CF-RET versus CB-RET).
Endodontia Regenerativa Baseada em Células para Tratamento de Lesões Periapicais: Um Ensaio Clínico Randomizado e Controlado de Fase I/II	2020	Chile	Ensaio Clínico	Avaliar a segurança e eficácia de células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano encapsuladas em um biomaterial derivado de plasma para procedimentos endodônticos regenerativos (REPs) em dentes permanentes maduros com lesões apicais
Regeneração de polpa por construções de células-tronco de polpa dentária tridimensionais	2018	Japão	Estudo in vitro	Construir 3D DPSC moldando agregados em forma de folha de DPSCs com um hidrogel termo responsivo. DPSCs
Terapia Endodôntica Regenerativa em Dentes Maduros Usando Membrana Composta Amnion-Chorion de Origem Humana como um Andaime Bioativo: Uma Investigação em Animal Piloto	2021	EUA	Estudo in vivo	Investigar a eficácia do ACM como um <i>scaffold</i> para regeneração pulpar em dentes caninos maduros.



Células-tronco dentárias: pesquisa atual e aplicações futuras	2018	Itália	Revisão de Literatura	Revisar a terapia regenerativa em endodontia, através do uso de células-tronco dentárias
---	------	--------	-----------------------	--

Fonte: Autores (2022).

4. DISCUSSÃO

4.1 A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA CELULAR EM DENTES HUMANOS COM E SEM VITALIDADE

Apesar da necessidade de mais estudos, há maiores benefícios que malefícios à associação da terapia celular com endodontia regenerativa. Entre as técnicas que vem sendo utilizada para regenerar a polpa dentária por meio da utilização da engenharia de tecidos, destaca-se as terapêuticas a base de células estromais mesenquimais, que são uma variação de células-tronco, pós-natal que apresentam propriedades de angiogênese, antiapoptose e imunorregulação que ampliam os benefícios na medicina e odontologia regenerativa.

Para os pesquisadores venezuelano Gomez-Sosa *et al.* (2022), que induziram a regeneração da Polpa Dentária de uma paciente do sexo feminino de 55 anos com edema no trato sinusal por meio de transplante de Células Estromais Mesenquimais Alogênicas em um dente maduro, a terapia celular possibilitou a formação de osso periodontal, remodelação do ápice e regeneração da polpa dentária. Isso eleva a associação da terapia celular a endodontia regenerativa a uma terapia de primeira linha.

Também, no Chile, Cordero *et al.* (2020), utilizaram a terapia celular para tratar um dente maduro com periodontite apical, que sofreu perfuração radicular acidental, utilizando células tronco mesenquimais de cordão umbilical alogênico. Foram realizados exames de acompanhamento de 6 em 6 meses até completar um ano, onde fizeram exames radiográficos e testes de vitalidade pulpar que acusaram positivos, corroborando com os achados de Gomez-Sosa *et al.* (2022).



No Japão, Nakashima *et al.* (2022), demonstraram, por meio do seu relato de caso, a viabilidade da terapia celular regenerativa pulpar em molares multirradiculares maduros tratados com células associadas à estimulador de granulócitos no atelocolágeno, onde, em apenas quatro semanas após o tratamento, houve a resposta positiva aos testes pulpares elétricos, e com vinte e quatro semanas com respostas comparáveis às da polpa normal nos dentes adjacentes.

A terapia com células tronco também pode ser utilizada para o tratamento de pacientes com Pulpite, visto que Meza *et al.* (2019), acompanharam, durante três anos, os resultados do tratamento de uma terapia celular autóloga usando células-tronco mesenquimais de polpa dentária inflamada que foi retirada com extrator estéril e fibrina rica em plaquetas em um dente maduro, onde constataram o potencial do uso dessa terapia como procedimento alternativo para o tratamento de Pulpite convencional, uma vez que retificou a atividade inflamatória da polpa.

A terapia celular e a endodontia regenerativa podem, também, ser associadas a terapia de fotobiomodulação. As terapêuticas à base de fotobiomodulação utilizam a luz infravermelha para estimular localmente as células, as restaurando por meio de inúmeros processos fisiológicos, que repararam danos causados por lesões e outras doenças. Entre os instrumentos utilizados nessas terapias, destaca-se os lasers e o uso de LEDs.

No Brasil, um estudo que buscava avaliar o papel da terapia de fotobiomodulação na viabilidade e migração de células-tronco da polpa dentária humana em associação a mecanismos epigenéticos, como a acetilação de histonas, observou que o infravermelho aumenta a viabilidade e migração das células tronco de polpa. Isso torna a fotobiomodulação uma terapia adjuvante para o tratamento endodôntico regenerativo (ZACCARA *et al.*, 2020).



4.2 ESTUDOS NO MUNDO SOBRE O POTENCIAL REGENERATIVO ENDODÔNTICO DA TERAPIA CELULAR

A característica ideal de qualquer material odontológico é apresentar excelente biocompatibilidade, baixa condutividade térmica, resistência e dureza, devendo esses serem compatíveis ou equiparados aos tecidos dentários. Ainda mais profundo, para a idealização de um material endodôntico dito como perfeito, adiciona-se as propriedades de radiopacidade, sendo um material antibacteriano, estável e funcional na presença de fluidos orais, de fácil manipulação e aplicação. A utilização da terapia celular associada a endodontia regenerativa vem demonstrando em uma série de estudos atuais as propriedades supracitadas acima ao ponto de recuperar um tecido que até então, era impossível ser regenerado, a polpa dentária.

Eramo *et al.* (2018), que desenvolveram uma revisão sistemática na Itália, objetivando investigar o potencial regenerativo tecidual de polpa dentária por meio da utilização de duas estratégias terapêuticas celulares diferentes, sendo, a primeira, o transplante de células e, a segunda, o *cell homing*, fenômeno pelo qual as células migram para um órgão de origem, observou que esse último é uma abordagem pouco confiável quando comparado com a outra técnica, necessitando, portanto, de mais estudos sobre sua aplicabilidade na endodontia regenerativa.

Embora o *cell homing* aconteça no corpo de cordados, como nós seres humanos, de forma fisiológica e endógena, com os avanços da engenharia de tecidos, ela passou a ser conseguida de forma estimulada exogenamente, o que favoreceu a sua aplicação na endodontia. Entre os inúmeros fatores reguladores envolvidos nas várias etapas do seu processo, destaca-se as quimosinas, receptores celulares e as próprias células sanguíneas.

Os pesquisadores franceses, Orti *et al.* (2018), revisaram o papel do sangramento evocado via *cell homing*, na recriação de um tecido vivo original à polpa dentária,



onde concluiu-se, em sua revisão de literatura, que essa terapêutica pode ser amplamente utilizada para regeneração de polpas necrosadas.

Um desenho *in vivo* brasileiro que objetivava desenvolver um andaime de hidrogel quitosana associado à terapia de fotobiomodulação para ser aplicado com o coágulo sanguíneo na regeneração de polpa dentária, concluiu que esses biomateriais associados entre si são uma alternativa futura de regeneração da polpa dentária por meio de *homing* celular (MOREIRA *et al.*, 2021).

Para os pesquisadores americanos, Kim e Solomon (2021), que objetivavam investigar a eficácia do Membrana Composta Âmnio-Cório MCA humana em comparação com um andaime Bioativo para regeneração pulpar em dentes caninos maduros por meio de um estudo *in vivo*, observaram que, em comparação com a outra técnicas, a utilização da MCA apresentou um maior volume de tecido fibroso intracanal e menor inflamação periapical. Dessa forma, as técnicas com MCA são melhores para regeneração pulpar.

A Membrana Composta Âmnio-Cório são anexos embrionários de origem dos folhetos da ectoderme e mesoderme humana. Entre essas, temos a membrana que envolve o embrião, o âmnio, que tem a função de proteger o feto contra choques físicos. Dentro de sua cavidade contém o líquido amniótico. O último é o cório, ou serosa, sendo a membrana mais externa dos anexos embrionários, apresenta a função de isolar termicamente o embrião e o proteger de ameaças infecciosas.

Um biomaterial que vem sendo utilizado no Chile em regeneração pulpar é o cordão umbilical humano. Através dos estudos de Brizuela *et al.* (2020), que realizaram um ensaio clínico para avaliar a segurança e eficácia de células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano encapsuladas em um biomaterial derivado de plasma para regeneração pulpar de dentes permanentes com lesões apicais, constataram a capacidade promissora da técnica para os tratamentos de patologias periapicais.



Para além do estudo com células, as terapias celulares dedicam-se a elucidar questões quanto aos efeitos dos irrigantes e medicamentos intracanaís no destino de células-tronco derivadas de dentes. Os irrigantes endodônticos possuem papel primordial para o correto desempenho do tratamento endodôntico final. Entre as características ideais de um irrigante endodôntico, podemos citar a capacidade de ser antimicrobiano, biocompatibilidade, auxiliar no funcionamento dos instrumentais endodônticos, alterar o pH do meio e dissolver material orgânico. Entretanto, diferente dos tratamentos convencionais, na terapia celular associada, a endodontia regenerativa, não se pode utilizar as composições à base de cloreto de sódio, visto que esses impedem a proliferação celular.

Ao encontro disso, para os pesquisadores libaneses, Ayoub *et al.* (2020), a garantia de um procedimento regenerativo exitoso depende da realização de protocolos de desinfecção adequada dos condutos, alinhada à realidade do material que controle a liberação de fatores de crescimento associados a diferenciação de células-tronco, sendo o digluconato de clorexidina a melhor opção em detrimento do EDTA e do Hipoclorito de Sódio, sendo inferior apenas a *Morinda Citrifolia Juice*.

No Canadá, foi realizada uma análise laboratorial de um novo arcabouço tridimensional macroporoso derivado de polpa para fins de fixação, penetração, proliferação e diferenciação de células-tronco mesenquimais, visando a regeneração de polpa dentária. Após análises histológicas, foi confirmado a maior viabilidade celular do material (BAKHTIAR *et al.*, 2020).

Em um ensaio *in vitro* americano, que objetivou mostrar a viabilidade de produzir um *scaffold* de matriz extracelular de suíno descelularizado para terapia regenerativa do canal radicular, observou-se que a matriz de origem animal suporta a infiltração celular, expressão de dentina pulpar e marcadores vasculares, sendo portado como um material promissor na terapia de regeneração pulpar, que ainda necessita de mais estudos (ALQAHTANI *et al.*, 2018).



Outro biomaterial que vem sendo utilizado em regeneração pulpar associado a terapia celular é a fibrina rica em plaquetas. Esse material é um concentrado plaquetário preparado extemporâneo autólogo. Um estudo malasiano *in vitro* verificou que esse material pode atuar como agente reparador de perfurações iatrogênicas, revascularização de dentes permanentes necróticos, regressão de lesão periapical e fechamento de ápice (ARSHAD *et al.*, 2021).

Para os pesquisadores chineses, Liu *et al.* (2021), as modulações epigenéticas se manifestam como uma nova camada de regulação gênica. Essas modulações exibem um efeito profundo nas atividades celulares das células tronco de polpa dentária e do seu potencial regenerativo celular, que necessita de mais estudos.

5. CONCLUSÃO

Existe, atualmente, o consenso na literatura sobre o potencial da terapia celular na endodontia regenerativa, inclusive na revitalização de dentes necrosados. Para mais, observou-se uma variabilidade de técnicas disponíveis pela terapia celular para a regeneração da polpa dentária, como por exemplo: Fibrina Rica em Plaquetas, matriz extracelular, anexos embrionários, cordão umbilical, *cell homing* e transplantes de células-tronco. Por fim, ressaltamos a importância que sejam realizados mais estudos sobre a temática em todos os níveis da pirâmide da evidência científica.

REFERÊNCIAS

ALQAHTANI, Q. *et al.* Decellularized Swine Dental Pulp Tissue for Regenerative Root Canal Therapy. **J Dent Res.**, v. 97, n. 13, p. 1460-1467, 2018.

ARSHAD, S. *et al.* Platelet-Rich Fibrin Used in Regenerative Endodontics and Dentistry: Current Uses, Limitations, and Future Recommendations for Application. **Int J Dent**, v. 2021, p. 4514598, 2021.



AYOUB, S. *et al.* The Effects of Intracanal Irrigants and Medicaments on Dental-Derived Stem Cells Fate in Regenerative Endodontics: An update. **Stem Cell Rev Rep.**, v. 16, n. 4, p. 650-660, 2020.

BAKHTIAR, H. *et al.* Pulp ECM-derived macroporous scaffolds for stimulation of dental-pulp regeneration process. **Dent Mater.**, v. 36, n. 1, p. 76-87, 2020.

BRIZUELA, C. *et al.* Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. **J Dent Res.**, v. 99, n. 5, p. 523-529, 2020.

CORDERO, C. B. *et al.* Allogeneic Cellular Therapy in a Mature Tooth with Apical Periodontitis and Accidental Root Perforation: A Case Report. **J Endod.**, v. 46, n. 12, p. 1920-1927, 2020.

ERAMO, S. *et al.* Dental pulp regeneration via cell homing. **Int Endod J.**, v. 51, n. 4, p. 405-419, 2018.

GOMEZ-SOSA, J. F. *et al.* Dental Pulp Regeneration Induced by Allogenic Mesenchymal Stromal Cell Transplantation in a Mature Tooth: A Case Report. **J Endod.**, v. 48, n. 6, p. 736-740, 2022.

HUANG, G. T. J.; LIN, L. M. Carta ao editor: comentários sobre o uso do termo “revascularização”. **Jornal de Endodontia**, v. 34, 511, 2008.

IWAYA, S. *et al.* Revascularização de um dente permanente imaturo com periodontite apical e trato sinusal. **Traumatologia Dentária.**, v. 17, p. 185 – 7, 2001.

KIM, S. G.; SOLOMON, C. S. Regenerative Endodontic Therapy in Mature Teeth Using Human-Derived Composite Amnion-Chorion Membrane as a Bioactive Scaffold: A Pilot Animal Investigation. **J Endod.**, v. 47, n. 7, p. 1101-1109, 2021.

LEFRÈRE, J. J., BERCHE, P. La thérapeutique du docteur Brown-Séquard. **Annales d'Endocrinologie.**, v. 71, n. 2, p. 69-75, 2010.

LIU, Y. *et al.* Epigenetic regulation of dental pulp stem cells and its potential in regenerative endodontics. **World J Stem Cells.**, v. 13, n. 11, p. 1647-1666, 2021.

MEZA, G. *et al.* Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: A Case Report. **J Endod.**, v. 45, n. 2, p. 144-149, 2019.

MOREIRA, M. S. *et al.* Physical and Biological Properties of a Chitosan Hydrogel Scaffold Associated to Photobiomodulation Therapy for Dental Pulp Regeneration: An *In Vitro* and *In Vivo* Study. **Biomed Res Int.**, v. 2021, p. 6684667, 2021.



MOHER, D., et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. **Open Med.**, Vol. 3, n. 3, pp. e123-30. Epub 2009 Jul 21, 2009.

MURRAY, P. E. *et al.* Endodontia regenerativa: uma revisão do estado atual e um apelo à ação. **Revista de Endodontia**, v. 33, p. 377 – 90, 2007.

NAKASHIMA, M.; AKAMINE, A. A aplicação da engenharia de tecidos à regeneração da polpa e da dentina em endodontia. **Revista de Endodontia**, v. 31, p. 711 – 8, 2005.

NAKASHIMA, M. *et al.* Pulp Regenerative Cell Therapy for Mature Molars: A Report of 2 Cases. **J Endod.**, v. 48, n. 10, p. 1334-1340, 2022.

ORTI, V. *et al.* Pulp Regeneration Concepts for Nonvital Teeth: From Tissue Engineering to Clinical Approaches. **Tissue Eng Part B Rev.**, v. 24, n. 6, p. 419-442, 2018.

PINTO, L. G.; VIDAL, A. L. J. Cimentos biocerâmicos: uma nova perspectiva em endodontia. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento.**, Ed. 03, Vol. 02, pp. 142-153. Março de 2022.

PULYODAN, M. K. *et al.* Regenerative Endodontics: A Paradigm Shift in Clinical Endodontics. **J Pharm Bioallied Sci.**, n. Suppl 1, p. S20-S26, 2020.

PETERSEN, A. Replicating our bodies, losing ourselves: News media portrayals of human clone in the wake of Dolly. **Body and Society**, London., v. 8, n. 4, p.71-90, 2002.

PELEGRINE, A. A. M. *et al.* Terapia celular em regeneração óssea: Avaliação histomorfométrica de diferentes metodologias. **ImplantNews**, v. 11, n. 2, p. 164-173, 2014.

RUIZ, MA. A era da terapia celular. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, V. 27, n. 1, p. 1-4, 2005.

SILVA, T. C. Clonagem: o que aprendemos com Dolly? **Ciência e Cultura**, São Paulo., v. 56, n. 3, 2004.

SHI, Y. *et al.* Induced pluripotent stem cell technology: A decade of progress. **Nat Rev Drug Discov.**, v. 16, n. 2, p. 115-130, 2017.

STARZL, T. E. History of clinical transplantation. **World journal of surgery**, v. 24, n. 7, p. 759–82, 2000.



ZACCARA, I. M. *et al.* Photobiomodulation therapy improves human dental pulp stem cell viability and migration in vitro associated to upregulation of histone acetylation. **Lasers Med Sci.**, v. 35, n. 3, p. 741-749, 2020.

Enviado: 01 de março, 2023.

Aprovado: 03 de abril, 2023.

¹ Mestrando. ORCID: 0000-0002-8775-3405. Currículo Lattes: [//lattes.cnpq.br/8279645085809212](http://lattes.cnpq.br/8279645085809212).

² Cirurgião-Dentista. ORCID: 0000-0003-3203-4662.

³ Acadêmica. ORCID: 0000-0003-1532-0245. Currículo Lattes:
<http://lattes.cnpq.br/1193908378028489>.

⁴ Doutora em Odontologia, área de Endodontia pela Universidade Paulista Júlio de Mesquita Filho - Unesp/FOAr. ORCID: 0000-0002-1788-3351. Currículo lattes:
<http://lattes.cnpq.br/4304572491064683>.

⁵ Pós-Doutorado em Odontologia Social e Preventiva na FOP-UNICAMP. ORCID: 0000-0003-3811-7899. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4138932339266553>.

⁶ Pós-Doutorado em Ortodontia e Saúde Coletiva. ORCID: 0000-0002-8285-8769. Currículo Lattes:
<http://lattes.cnpq.br/3710771916871688>.

⁷ Orientadora. ORCID: 0000-0002-9178-7392.