



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS

CURSO DE ODONTOLOGIA

GISELE BRITO DE QUEIROZ

**USO DE MATRIZES TRIDIMENSIONAIS NO CAPEAMENTO PULPAR DIRETO
EM MODELO ANIMAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

FORTALEZA

2025

GISELE BRITO DE QUEIROZ

USO DE MATRIZES TRIDIMENSIONAIS NO CAPEAMENTO PULPAR DIRETO EM
MODELO ANIMAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Odontologia do
Centro Universitário Christus, como
requisito parcial para obtenção do título
de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Diana Araújo
Cunha

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus

Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Q3u Queiroz, Gisele Brito de Queiroz.
Uso de Matrizes Tridimensionais no Capeamento Pulpar Direto
em Modelo Animal: Revisão Sistemática e Meta-Análise / Gisele
Brito de Queiroz Queiroz. - 2025.
53 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Christus - Unichristus, Curso de Odontologia,
Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Diana Araújo Cunha.

1. Dentina. 2. Capeamento Pulpar Direto. 3. Matrizes
Tridimensionais. 4. Scaffolds. 5. Engenharia Tecidual. I. Título.

CDD 617.601

GISELE BRITO DE QUEIROZ

USO DE MATRIZES TRIDIMENSIONAIS NO CAPEAMENTO PULPAR DIRETO EM
MODELO ANIMAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Odontologia do
Centro Universitário Christus, como
requisito parcial para obtenção do título
de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Diana Araújo
Cunha

Aprovado em: ____/____/_____

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Diana Araújo Cunha (Orientadora)
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Pedro Henrique Acioly Guedes Peixoto Vieira
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof.ª Ma. Ana Carolina Luna de Carvalho
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

A Deus, que sempre guiou e abençoou meus passos. Aos meus pais, Erineuza e Queiroz, exemplos de amor e perseverança, que nunca mediram esforços para me proporcionar a melhor educação e que, com apoio incondicional, sempre me incentivaram a buscar meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me guiado e abençoado até aqui e, com seu infinito amor, sempre ter me fortalecido em meio às dificuldades e às incertezas. Que nunca me falte fé e esperança para cumprir o Seu propósito em minha vida.

À minha amada mãe, Maria Erineuza Brito de Queiroz, que é meu alicerce e minha força, e que sempre fez o possível e o impossível para eu chegar até aqui e ter uma formação, sempre me incentivou nos estudos e fez sacrifícios para que eu tivesse as melhores oportunidades. Essa realização de sonho é fruto do seu esforço e dedicação como mãe. Agradeço por nunca me deixar desaninar e sempre me fortalecer com seu cuidado e amor; sem ela, nada disso seria possível.

Ao meu falecido pai, Francisco Menezes de Queiroz, que sempre trabalhou muito para me dar o melhor, e que foi um exemplo de ser humano, em quem eu me espelho a cada dia para ser tão bondosa, amável e humilde como ele foi.

Aos meus familiares, que sempre estiveram presentes na minha jornada, dando apoio e força a mim e minha mãe, ajudando-nos em meio às dificuldades.

Aos meus primos, em especial, minhas primas que são como irmãs para mim. Agradeço por deixarem a vida mais leve e estarem ao meu lado durante as fases e etapas da vida, dividindo memórias, alegrias e conquistas.

Ao meu amor, Gabriel Costa Leite, que esteve presente durante minha trajetória acadêmica, apoiando-me, incentivando e acreditando em mim. Obrigada por ser um suporte em minha vida, por me ajudar a atravessar os desafios, me amar e cuidar. Ele é um exemplo de inteligência, esforço e perseverança; espelho-me no profissional que você é.

À minha dupla da faculdade, Sofia Guedes, com quem compartilhei felicidades, anseios e conquistas. Sua amizade, apoio e conselhos foram essenciais na minha jornada acadêmica e pessoal. Agradeço pela parceria.

Aos meus amigos da faculdade, em especial, Monique Felipe e Andie Gomes, que estiveram ao meu lado durante esta caminhada, tornaram meus dias mais leves, e que foram ombro amigo nos momentos em que precisei, meu muito obrigada!

Às minhas amigas da vida, em especial Yohana, Louise e Lia, obrigada por estarem ao meu lado em mais uma etapa, apoiarem-me e serem suporte.

À minha orientadora, Diana Araújo Cunha, obrigada por me ensinar, acreditar em mim, me dar as melhores oportunidades e bons conselhos. Ela é um exemplo de profissional, professora e ser humano, uma fonte de inspiração e em quem eu me espelho.

À minha banca examinadora, professores Pedro Acioly e Carol Luna, e corpo docente da Odontologia, em especial, professores Edson Cetira e Paulo Goberlânio, que fizeram parte desse trabalho, obrigada por me formarem e me ensinarem para além da odontologia e serem exemplos de profissionais e professores.

Por fim, agradeço ao PROUNI, graças a essa política, consegui finalizar minha graduação.

RESUMO

A polpa dentária é um tecido conjuntivo especializado, essencial para a manutenção da vitalidade do dente por meio de complexas interações celulares, vasculares e imunológicas. Embora materiais de capeamento pulpar convencionais sejam clinicamente utilizados, seu potencial regenerativo limitado frequentemente resulta na desvitalização pulpar e no comprometimento da integridade estrutural. Avanços recentes na engenharia tecidual, notadamente a aplicação de matrizes tridimensionais, têm demonstrado resultados promissores na promoção da regeneração do complexo dentino-pulpar e no reparo tecidual biomimético. Esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo principal avaliar a eficácia de matrizes tridimensionais, na presença ou na ausência de materiais bioativos, como agentes de capeamento pulpar direto em modelos animais. Os desfechos primários avaliados incluíram celularidade, espessura de dentina, formação de ponte de dentina, controle da inflamação, calcificação distrófica e organização pulpar, em comparação com materiais comerciais. Foi conduzida uma busca abrangente nas bases de dados indexadas e literatura cinzenta. A meta-análise de efeitos aleatórios empregou diferenças médias padronizadas (DMPs) e o método da variância inversa. Foram avaliados a heterogeneidade (I^2), o viés de publicação (testes de Egger e Begg) e o risco de viés (ferramenta RoB do SYRCLE). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software RevMan ($p<0.05$). Dezessete estudos preencheram os critérios de inclusão, sendo 13 elegíveis para a meta-análise. O risco de viés foi predominantemente baixo; contudo, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa. As matrizes tridimensionais demonstraram um aumento significativo na celularidade ($p=0.02$; $I^2=91\%$), na espessura da dentina ($p<0.00001$; $I^2=87\%$) e no controle da inflamação ($p=0.03$; $I^2=20\%$) em comparação com os grupos controle. Não foram observadas diferenças significativas para os desfechos de formação de ponte de dentina ($p=0.30$; $I^2=63\%$), calcificação distrófica ($p=0.14$; $I^2=32\%$) ou organização pulpar ($p=0.10$; $I^2=0\%$). Este estudo demonstrou que matrizes tridimensionais apresentam um potencial promissor na modulação da atividade celular, na formação de dentina e no controle da resposta inflamatória. No entanto, sua real influência na formação de ponte de dentina, na organização pulpar e na prevenção da calcificação distrófica permanece inconclusiva. A necessidade de estudos de alta qualidade adicionais é imperativa para validar sua segurança e eficácia, e, consequentemente, sua aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: dentina; capeamento pulpar direto; matrizes tridimensionais; Scaffolds; engenharia tecidual.

ABSTRACT

The dental pulp is a specialized connective tissue essential for maintaining tooth vitality through complex cellular, vascular, and immunological interactions. Despite the clinical use of conventional capping materials, their limited regenerative potential frequently results in pulp devitalization and compromised structural integrity. Recent advances in tissue engineering, most notably the application of three-dimensional matrices (scaffolds), have demonstrated promising outcomes in promoting dentin-pulp complex regeneration and biomimetic tissue repair. This systematic review and meta-analysis primarily aimed to evaluate the efficacy of three-dimensional matrices, with or without bioactive materials, as direct pulp capping agents in animal models. The primary outcomes assessed included cellularity, dentin thickness, dentin bridge formation, inflammation control, dystrophic calcification, and pulp organization, compared to commercial reference materials. A comprehensive search was conducted in indexed databases and gray literature. The random-effects meta-analysis employed standardized mean differences (SMD) and the inverse variance method. Heterogeneity (I^2) publication bias (Egger's and Begg's tests), and risk of bias (SYRCLE's RoB tool) were assessed. Statistical analyses were conducted using RevMan ($p<0.05$). Seventeen studies met the inclusion criteria, with 13 eligible for the meta-analysis. The risk of bias was predominantly low; however, the certainty of evidence was classified as very low. The three-dimensional matrices demonstrated a significant increase in cellularity ($p=0.02$; $I^2=91\%$), dentin thickness ($p<0.00001$; $I^2=87\%$), and inflammation control ($p=0.03$; $I^2=20\%$) compared to control groups. No significant differences were observed for the outcomes of dentin bridge formation ($p=0.30$; $I^2=63\%$), dystrophic calcification ($p=0.14$; $I^2=32\%$), or pulp organization ($p=0.10$; $I^2=0\%$). This study demonstrated that three-dimensional matrices present promising potential in modulating cellular activity, dentin formation, and controlling the inflammatory response. However, their actual influence on dentin bridge formation, pulp organization, and the prevention of dystrophic calcification remains inconclusive. The necessity for additional high-quality studies is imperative to validate their safety and efficacy, and consequently, their clinical applicability.

Keywords: dentin; direct pulp capping; three-dimensional matrices; scaffolds; tissue engineering.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA.....	23
Figura 2 – Sumário do risco de viés.....	24
Figura 3 – Gráfico do risco de viés.....	25
Figura 4 – Forest plot para celularidade.....	30
Figura 5 – Funnel plot para celularidade.....	30
Figura 6 – Forest plot para espessura de dentina.....	31
Figura 7 – Funnel plot para espessura de dentina.....	31
Figura 8 – Forest plot para ponte de dentina.....	32
Figura 9 – Funnel plot para ponte de dentina.....	32
Figura 10 – Forest plot para calcificação distrófica.....	33
Figura 11 – Funnel plot para calcificação distrófica.....	33
Figura 12 – Forest plot para inflamação.....	34
Figura 13 – Funnel plot para inflamação.....	34
Figura 14 – Forest plot para organização tecidual.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Desenho principal do estudo.....	25
Quadro 2 – Caracterização dos estudos em termos de material bioativo, scaffolds, controle positivo e origem da matriz tridimensional.....	27
Quadro 3 – GRADE.....	35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 Protocolo	20
4.2 Fontes de informação.....	20
4.3 Critérios de inclusão	20
4.4 Critérios de exclusão.....	21
4.5 Seleção dos estudos	21
4.6 Extração dos dados	21
4.7 Risco de viés nos estudos individuais	21
4.8 Meta-análise.....	22
4.9 Qualidade de evidência.....	22
5. RESULTADOS	24
5.1 Seleção dos estudos	24
5.2 Risco de viés	25
5.3 Características dos estudos.....	26
5.4 Meta-análise	30
5.5 Análise da certeza de evidência	36
6. DISCUSSÃO	37
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	42
8. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICES	51
APÊNDICE A	51

1. INTRODUÇÃO

A polpa dentária é composta por odontoblastos, células do sistema imunológico, células endoteliais e matriz extracelular, cuja função principal é manter a vitalidade do dente (Bertassoni *et al.*, 2012). Os vasos sanguíneos fornecem nutrientes ao tecido, enquanto macrófagos e linfócitos T oferecem proteção imunológica contra microrganismos. As células-tronco da polpa e os odontoblastos desempenham um papel fundamental na regeneração da dentina danificada, seja pelo desgaste do dente, seja por procedimentos odontológicos, funcionando como uma defesa física protetora contra estímulos exógenos por meio da deposição de dentina terciária (Hargreaves *et al.*, 2002). Assim, o complexo dentina-polpa baseia-se na inter-relação entre esses tecidos para proteger a vitalidade pulpar (Bertassoni *et al.*, 2012).

Lesões pulpares podem ocorrer em decorrência de lesões cariosas profundas, alguns tipos de procedimentos restauradores ou traumatismos dentários (Ricketts *et al.*, 2013). Diversas opções de tratamento estão disponíveis, desde as menos invasivas, como o capeamento pulpar direto, até as mais invasivas, como pulpotaenia e pulpectomia (Duncan *et al.*, 2019). O capeamento pulpar com materiais convencionais, como Agregado de Trióxido Mineral (MTA) e Biodentine, apresenta taxas de insucesso endodôntico inferiores a 15% entre 1 e 2 anos (Brizuela *et al.*, 2017; Celik *et al.*, 2019; Cushley *et al.*, 2021). Entretanto, apesar do selamento do canal radicular e da resolução dos sintomas dolorosos, resultando em sucesso clínico, esses dentes se tornam desvitalizados, frágeis e propensos a fraturas pós-operatórias ou outras complicações, inclusive, reinfeção (Kim *et al.*, 2010).

A engenharia tecidual baseia-se em três pilares: células, matrizes tridimensionais (scaffolds) e fatores de crescimento. As matrizes tridimensionais são descritas como materiais responsáveis por promover uma interface entre as células (Subbiah *et al.*, 2019) e permitir o transporte de moléculas bioativas e fármacos, criando um ambiente que mimetiza o tecido pulpar e favorece a dentinogênese (Bjorndal *et al.*, 2019). Outro pilar importante são os sinais bioquímicos, que influenciam o microambiente celular, o comportamento e a diferenciação das células-tronco (Subbiah *et al.*, 2019). Esses sinais podem ser liberados no ambiente tecidual por fatores de crescimento, citocinas e pequenas moléculas (Subbiah *et al.*, 2019). Na terapia pulpar, vários estudos utilizaram fatores de crescimento (Tian *et al.*, 2019), proteínas (Cunha *et al.*, 2022; Choi *et al.*, 2019), mediadores

(Wang *et al.*, 2021) e medicamentos (Yan *et al.*, 2022; Lin *et al.*, 2017) associados a matrizes tridimensionais.

As matrizes tridimensionais estimulam uma interação entre células e sistemas biológicos para regenerar tecidos, órgãos ou suas funções (Subbiah *et al.*, 2019). Resultados positivos dessa interação foram observados em estudos sobre a formação de pontes de dentina e a regeneração da polpa em sua arquitetura natural (Tian *et al.*, 2019; Cunha *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2019).

Diante disso, esta revisão busca investigar a literatura sobre o uso de matrizes tridimensionais em modelos animais, visando subsidiar abordagens inovadoras no tratamento de capeamento pulpar direto, especialmente em casos de lesões cariosas ou exposição pulpar decorrente de trauma. Considerando que os materiais padrão-ouro, como o Agregado de Trióxido Mineral (MTA), podem induzir respostas inflamatórias no tecido pulpar, as matrizes tridimensionais oferecem potencial para promover a regeneração pulpar, simulando a dentinogênese e minimizando danos adicionais, representando uma alternativa mais segura e eficaz aos materiais tradicionais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Explorar a literatura acerca do uso de matrizes tridimensionais, associadas ou não a materiais bioativos, como agentes de capeamento pulpar direto em modelos animais, em comparação com tratamentos comerciais, avaliando, criticamente, evidências sobre a eficácia na regeneração do tecido pulpar, a espessura de dentina formada sobre a lesão pulpar, a formação de ponte de dentina, a calcificação distrófica, o controle da inflamação e a organização do tecido pulpar.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

A polpa dentária é um tecido conjuntivo que ocupa a porção central do dente, suportando a dentina. Trata-se de um tecido altamente vascularizado e inervado, interconectado aos tecidos periodontais e envolvido em diversos processos reparativos, nutritivos, protetores, defensivos e formativos do dente. Além disso, apresenta elevada sensibilidade e vulnerabilidade aos estímulos patogênicos e diferentes tipos de lesões (Lee *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2021). A polpa é circundada pela dentina, um tecido conjuntivo mineralizado que fornece nutrição, regula reações biológicas e atua na defesa contra microrganismos. Em face dos diversos estímulos, a dentina é capaz de responder por meio de mecanismos de reparo, com a indução da formação de tecido duro (Okamoto *et al.*, 2020).

A cárie dentária é uma doença multifatorial, não transmissível, originada pela formação de biofilme microbiano nas superfícies dentárias (Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022). É uma doença dinâmica, mediada por biofilme e modulada pela dieta, podendo culminar em perda mineral dos tecidos duros dentários (Cunha *et al.*, 2022).

No Brasil, a cárie dentária apresenta uma prevalência crescente ao longo da infância e adolescência, atingindo o pico entre 14 e 15 anos, com maior gravidade entre 16 e 17 anos (Velasco *et al.*, 2021). A cárie gera um impacto negativo, o qual exerce influência na qualidade de vida do indivíduo e de sua família, sendo considerada um problema de saúde pública (Freire *et al.*, 2018).

A progressão das lesões e/ou a ocorrência de cárie ao redor de restaurações já realizadas danifica a estrutura dentária, comprometendo o complexo dentino-pulpar e podendo levar à perda da vitalidade do dente. Outra causa que pode gerar danos irreversíveis à polpa e ao dente é a exposição pulpar não tratada, decorrente de traumas oclusais, preparos cavitários realizados sem irrigação adequada e lesões iatrogênicas (Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022). A depender da extensão da exposição pulpar, diversos tratamentos podem ser realizados, como tratamento endodôntico, pulpotionia, pulpectomia e capeamento pulpar direto (Cunha *et al.*, 2022).

Quando exposta a estímulos nocivos, a polpa pode evoluir rapidamente de um quadro de pulpite reversível para pulpite irreversível, culminando em necrose pulpar e inflamação periapical, além de possíveis complicações sistêmicas, como bacteremia e osteomielite (Wang *et al.*, 2021). A preservação da vitalidade pulpar é essencial para manter a

sensibilidade dentária, a nutrição, a imunidade e a formação de dentina, o que contribui para o prognóstico de longo prazo (Yan *et al.*, 2022). Além disso, a vitalidade da polpa é essencial para a conclusão do desenvolvimento radicular em dentes permanentes imaturos e para a manutenção do potencial de formação de dentina reparadora em resposta a estímulos externos (Zhu *et al.*, 2019).

A terapia pulpar vital representa uma alternativa conservadora, uma vez que preserva a vitalidade da polpa e elimina bactérias por meio de materiais dentários biocompatíveis que selam a cavidade e previnem a reinfecção (Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022). Seu objetivo principal é tratar lesões pulpares reversíveis, preservar a vitalidade e a função pulpar, além de regular o processo de dentinogênese terciária (Li *et al.*, 2014). Os procedimentos incluem o capeamento pulpar (direto ou indireto) e a pulpotaenia (parcial ou total).

A escolha terapêutica deve ser baseada em um exame clínico criterioso. Enquanto o capeamento pulpar e a pulpotaenia visam preservar a vitalidade do tecido pulpar remanescente, o tratamento endodôntico convencional envolve a desvitalização dos dentes, tornando-os fragilizados e suscetíveis a fraturas pós-operatórias ou outras complicações, incluindo reinfecções (Kim *et al.*, 2010).

O capeamento pulpar direto é considerado um procedimento conservador, no qual a polpa exposta é recoberta com materiais biologicamente ativos que minimizam danos adicionais ao tecido pulpar, permitindo a formação de dentina reparadora para manter a vitalidade da polpa. Nesse procedimento, um agente protetor é aplicado sobre a câmara pulpar exposta, com o intuito de permitir que a polpa se autorregenere, preservando sua vitalidade e funções normais (Zhu *et al.*, 2019). O resultado desse tratamento é determinado pelo controle de infecções e pela biocompatibilidade dos agentes de capeamento (Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022; Cunha *et al.*, 2022). Diversos fatores podem interferir na taxa de sucesso do capeamento, como vitalidade pulpar, idade do paciente, tipo e localização do dente tratado e material restaurador empregado (Cunha *et al.*, 2022).

Os materiais de capeamento devem atender a uma série de requisitos fundamentais, como tempo de presa reduzido, adesão ao substrato dentário, ausência de carcinogenicidade e biocompatibilidade. Além disso, o material deve modular a inflamação da polpa e estimular a formação de dentina reparadora, permitindo o completo isolamento da polpa contra patógenos e mantendo, assim, o tecido pulpar vital (Sharma *et al.*, 2017). O sucesso da terapia pulpar vital

está relacionado à preservação do tecido saudável sob o local da infecção, associada à regeneração do tecido danificado (Zhu *et al.*, 2019).

O material de capeamento pulpar deve apresentar algumas propriedades, como: estimular a formação de dentina reparadora, manter a vitalidade pulpar, ser bactericida ou bacteriostático, aderir à dentina e a outros materiais restauradores, exibir boas propriedades mecânicas, ser biocompatível, passível de esterilização e radiopaco (Qureshi *et al.*, 2014). Alguns materiais têm sido usados ao longo dos anos para capeamento pulpar, como o Hidróxido de Cálcio (HC), Agregado de Trióxido Mineral (MTA), Biodentine (Septodont, France) e Silicato Tricálcico modificado por resina fotopolimerizável (TheraCal LC).

O Hidróxido de Cálcio é considerado, por vários estudos, o agente padrão-ouro de capeamento pulpar. Entretanto, apresenta algumas desvantagens, como: baixa qualidade da ponte de dentina formada, alta solubilidade em fluidos orais, degradação ao longo do tempo, vedação inadequada das paredes dentinárias, seu pH alcalino pode causar necrose ao redor do tecido afetado, irritação do tecido pulpar, porosidade na barreira de dentina formada, calcificação patológica e obliteração da câmara pulpar (Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2017).

Com o objetivo de superar tais limitações, novos materiais foram desenvolvidos, entre eles o Agregado de Trióxido Mineral. O MTA, comparado ao Hidróxido de Cálcio, produz uma formação de dentina mais rápida, com melhor qualidade e menor potencial de degradação, uma vez que, durante sua reação de presa, subprodutos como hidróxido de cálcio e íons de hidroxila podem ser formados e liberados. Esses íons aumentam o pH na região entre o tecido vital remanescente e o agente capeador, o que leva à formação de uma fina camada necrótica, a qual protege as células pulpares vitais do pH alcalino do material e permite que essas células pulpares realizem funções de regeneração, cicatrização e antimicrobianas (Vandooren *et al.*, 2013; Monteiro *et al.*, 2018; Salehi *et al.*, 2016). A mineralização que ocorre após a formação dessa camada necrótica superficial é sucedida pela geração de dentina terciária, resultante da ativação e diferenciação de células-tronco presentes na polpa dentária em odontoblastos, responsáveis pela deposição de uma ponte dentinária (Ferracane *et al.*, 2013).

No entanto, o MTA possui algumas desvantagens, como: longo tempo de presa, manuseio difícil, alto potencial de descoloração do substrato, alto custo, dissimilaridade composicional e estrutural em relação à matriz extracelular da polpa e falta de sítios de ligação que permitam as células nativas de aderirem e remodelar o material (Farzad-Mohajeri *et al.*,

2022; Okamoto *et al.*, 2020; Prati *et al.*, 2015). Além disso, o MTA pode induzir uma reação inflamatória, necessária em certa medida para regeneração, mas prejudicial quando exacerbada ou persistente, pois pode evoluir para necrose pulpar (Giraud *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a engenharia tecidual está sendo cada vez mais utilizada como alternativa promissora para o desenvolvimento de agentes capeadores, capazes de conduzir e estimular células pulpares de forma mais eficaz, promovendo a restauração da função tecidual nos locais em que houve lesão (Langer; Vacanti, 1993). A engenharia tecidual se baseia em três pilares: células, matrizes tridimensionais (scaffolds) e fatores de crescimento. As matrizes tridimensionais são materiais responsáveis por promover uma interface entre as células e permitir o transporte de moléculas bioativas e fármacos, produzindo um ambiente que possa assemelhar-se ao tecido pulpar para que seja possível a dentinogênese (Bjørndal *et al.*, 2019). Esses materiais podem ser classificados de acordo com sua composição, podendo ser naturais, como polissacarídeos, matriz extracelular, proteínas e peptídeos, ou sintéticos, como polímeros de poliéster, e ainda cerâmicos ou híbridos (Subbiah *et al.*, 2019; Moussa *et al.*, 2019). Ademais, essas matrizes podem ser associadas a biomateriais, como monômeros, fármacos e fatores de crescimento, os quais auxiliam na sinalização celular.

Outro pilar da engenharia tecidual são os sinais bioquímicos, os quais possuem como função regular os microambientes celulares, o comportamento e a diferenciação de células-tronco (Subbiah *et al.*, 2019). Esses sinais podem ser introduzidos dentro do ambiente tecidual por meio de fatores de crescimento, citocinas e pequenas moléculas. Na terapia pulpar, podem-se utilizar fatores de crescimento, proteínas, mediadores e fármacos associados às matrizes tridimensionais, a fim de desenvolver materiais bioativos que possam estimular a liberação dos sinais bioquímicos e, assim, promover a regeneração pulpar por meio da própria regulação positiva do substrato dentário (Whitehouse *et al.*, 2021).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Protocolo

Esta revisão sistemática com meta-análise foi realizada de acordo com a lista de verificação dos Itens Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) (Moher *et al.*, 2009), assegurando transparência e rigor metodológico. O protocolo foi registrado no Registro Internacional de Revisões Sistemáticas Prospectivas (PROSPERO) sob o Registro CRD42024495369.

A questão de pesquisa que norteou a revisão foi: “Qual matriz tridimensional apresenta o melhor desempenho regenerativo quando utilizada como agente de capeamento pulpar direto em modelo animal?”. Essa questão foi estruturada segundo a estratégia PICO: População (P) – animais; Intervenção (I) – capeamento pulpar direto; Controle (C) – matrizes sintéticas, orgânicas e híbridas; Resultado (O) – celularidade, espessura da dentina, formação de ponte de dentina, ocorrência de calcificação distrófica, controle do processo inflamatório e organização do tecido pulpar.

4.2 Fontes de informação

Os dados foram obtidos em sete bases de dados principais (PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane, LIVIVO e LILACS), por meio de uma estratégia de busca estruturada, conforme descrito no Apêndice A, abrangendo o período de janeiro de 2001 a março de 2024. Adicionalmente, os 110 estudos mais relevantes identificados no Google Scholar foram incluídos como fonte de literatura cinzenta. A pesquisa foi realizada sem restrições quanto à data ou ao idioma, a fim de garantir a identificação abrangente de estudos potencialmente elegíveis. As referências duplicadas foram removidas com o auxílio do software EndNote X9® (Thompson Reuters, Nova York).

4.3 Critérios de inclusão

A revisão sistemática incluiu estudos conduzidos em modelos animais nos quais a polpa foi exposta, e matrizes tridimensionais foram aplicadas como agentes de capeamento pulpar. As estruturas foram comparadas, por meio de análise histológica, a grupos controle com materiais de uso comercial, a fim de avaliar sua eficácia quanto à celularidade, à espessura da dentina formada sobre a área de exposição pulpar, à formação de ponte de dentina, à ocorrência de calcificação distrófica, ao controle do processo inflamatório e à organização do tecido pulpar, parâmetros que também foram submetidos à análise quantitativa.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos desta revisão os estudos que se enquadravam nos seguintes critérios: estudos labororiais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, relatos de caso, ensaios clínicos randomizados, publicações não redigidas em inglês, e estudos que não utilizaram material de uso comercial no grupo controle.

4.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção foi realizado em duas fases por dois revisores (GBQ e ELCF) e supervisionado por um juiz (DAC). Após a aplicação da estratégia de busca previamente definida, as referências foram importadas para o software Rayyan® (Qatar Computing Research Institute, Doha, Catar), uma ferramenta de acesso aberto reconhecida por auxiliar no processo de triagem e seleção de estudos (Ouzzani *et al.*, 2016). Na primeira fase, os artigos foram avaliados com base em seus títulos e resumos, sendo excluídos aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Na segunda fase, os estudos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra, de forma independente, pelos mesmos revisores, e os critérios de elegibilidade foram novamente aplicados. Quaisquer discordâncias entre as duas fases foram resolvidas por consenso entre os revisores. Quando não era possível alcançar consenso, a decisão final foi tomada pelo juiz (DAC), com apoio, quando necessário, de outro membro da equipe (PGBS). As análises estatísticas foram conduzidas por PGBS.

4.6 Extração dos dados

O processo de coleta de dados envolveu a extração completa de informações dos estudos selecionados por um revisor (GBQ), seguida de uma verificação cruzada cuidadosa dos dados por um segundo revisor (DAC). Após essa etapa, os dois revisores responsáveis (GBQ e DAC) realizaram discussões detalhadas para resolver quaisquer divergências e chegar a um consenso. Se as divergências persistissem, um terceiro investigador (ELCF) era chamado para tomar a decisão final, assegurando a precisão e a confiabilidade do processo de análise dos dados.

Os estudos selecionados foram cuidadosamente avaliados, e variáveis específicas foram registradas: espécie animal, exposição da polpa, molécula bioativa, matriz tridimensional, controle comercial e origem da matriz tridimensional.

4.7 Risco de viés nos estudos individuais

O risco de viés (RoB) dos estudos incluídos foi analisado por um revisor independente (ELCF) utilizando a ferramenta SYRCLE RoB, baseada na ferramenta Cochrane

RoB e adaptada para estudos de intervenção em animais (Hooijmans *et al.*, 2014). Essa ferramenta contempla os seguintes domínios: (1) A sequência de alocação foi gerada e aplicada de forma adequada? (2) Os grupos eram semelhantes na linha de base ou foram ajustados para fatores de confusão na análise? (3) A alocação para os diferentes grupos foi adequadamente ocultada? (4) Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento? (5) Os cuidadores e/ou investigadores foram cegados para a intervenção que cada animal recebeu durante o experimento? (6) Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados? (7) O avaliador dos resultados foi cegado? (8) Os dados incompletos dos resultados foram adequadamente tratados? (9) Os relatórios do estudo estão livres de relatos seletivos de resultados? (10) O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em um alto risco de viés?

Para a avaliação do risco de viés (RoB), empregou-se o Instrumento de Avaliação e Revisão Estatística de Meta-Análises (MAStARI), que permitiu a classificação dos estudos de acordo com a porcentagem de respostas “sim” obtidas, sendo categorizados como alto (até 49%), moderado (50 a 69%) ou baixo ($\geq 70\%$). O software RevMan® (Review Manager, versão 5.3, Cochrane Collaboration, Copenhague, Dinamarca) foi utilizado para adaptar a representação gráfica do RoB às questões contempladas pela ferramenta MAStARI.

4.8 Meta-análise

Os dados quantitativos foram analisados por meio de meta-análise contínua com modelo de efeitos aleatórios, utilizando as diferenças médias padronizadas (DMPs) e o método da variância inversa, sendo também calculado o d de Cohen. O risco relativo combinado foi estimado igualmente por meio de modelo de efeitos aleatórios e método da variância inversa. O coeficiente I^2 foi calculado para estimar a heterogeneidade entre os estudos e os subgrupos, enquanto uma análise one-of-out foi conduzida para identificar o peso individual de cada estudo. Os testes de Egger e Begg foram usados para detectar possível risco de viés de publicação. Além disso, as análises de subgrupos foram realizadas considerando a natureza das moléculas das matrizes tridimensionais. Todas as análises estatísticas foram executadas no software RevMan® ($p < 0.05$).

4.9 Qualidade de evidência

A qualidade da evidência foi examinada por meio da abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), que avalia itens específicos com base na confiabilidade das estimativas de efeito ou associação (Schünemann *et al.*, 2013).

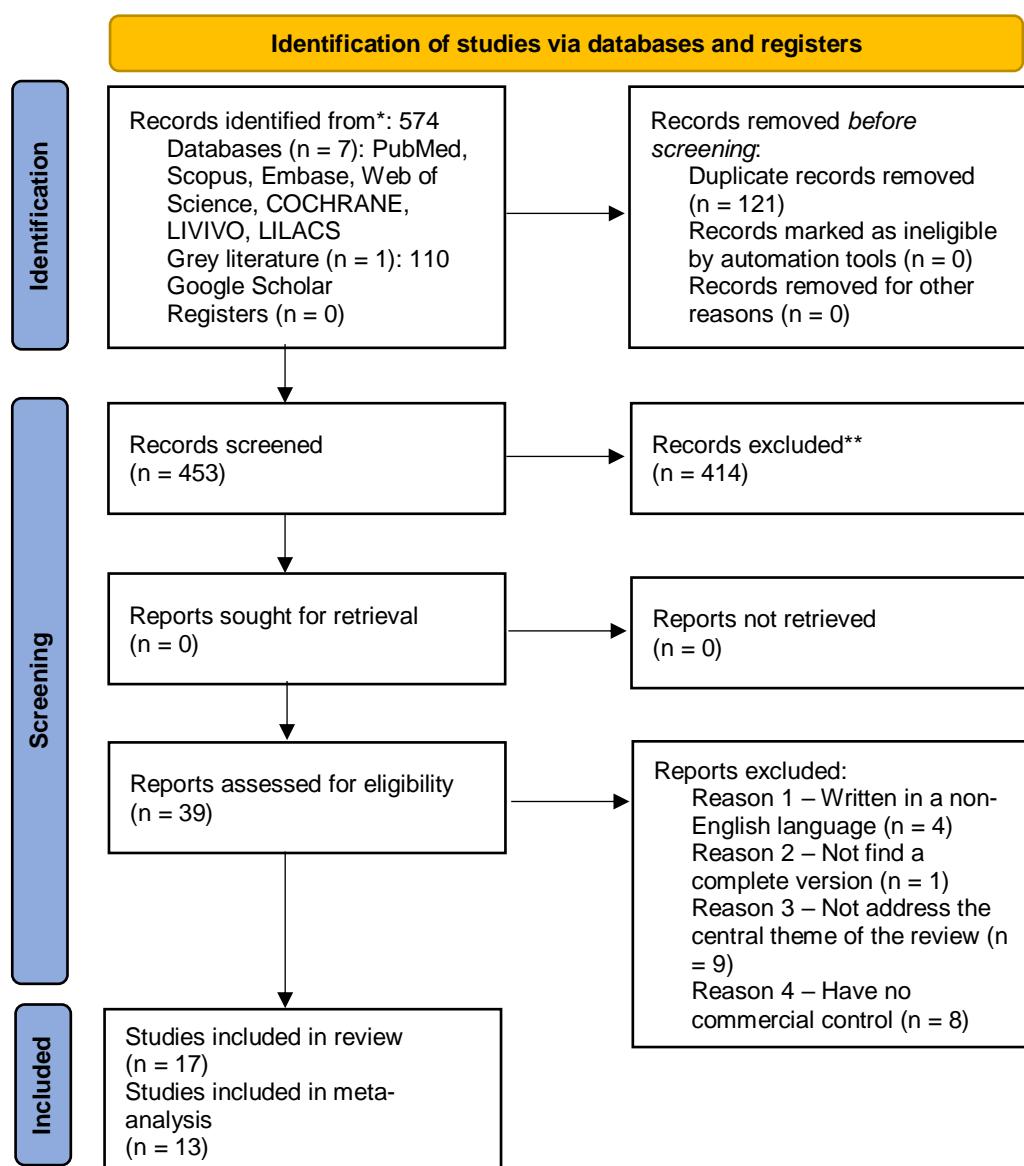
A síntese da qualidade da evidência foi gerada com o software GRADE pro-GDT (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>). Conforme a relevância de determinados aspectos, como desenho do estudo, risco de viés, consistência, direção do efeito, heterogeneidade, precisão, viés de publicação e outros fatores reportados pelos estudos incluídos na revisão sistemática, a qualidade da evidência pode ser rebaixada em um ou dois níveis para cada aspecto.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Inicialmente, foram obtidos 574 artigos das principais bases de dados. Após a remoção dos artigos duplicados, os títulos e os resumos de 453 estudos foram avaliados, e 39 estudos potencialmente relevantes foram selecionados para leitura detalhada e avaliação de acordo com os critérios de inclusão. Quatro estudos foram excluídos por estarem publicados em um idioma diferente do inglês; um estudo foi excluído por não ter sua versão completa disponível; nove estudos não abordavam o tema central da revisão e oito estudos não possuíam controle comercial. Ao final, 17 estudos foram considerados elegíveis para esta revisão sistemática, dos quais 13 estudos foram incluídos na meta-análise (figura 1).

Figura 1 - Diagrama de fluxo PRISMA



5.2 Risco de viés

Para os estudos incluídos na meta-análise e na revisão sistemática (figura 2), as frequências de risco de viés (RoB) baixo, moderado e alto foram de 54%, 35% e 10%, respectivamente. A avaliação dos itens individuais, realizada com base na ferramenta MAStARI, indicou alto risco de viés na sequência de alocação e no cegamento dos investigadores. Já o risco de viés considerado incerto foi atribuído à randomização do alojamento dos animais durante o experimento, conforme observado nas meta-análises e nas revisões sistemáticas (figura 3).

Figura 2 – Sumário do risco de viés

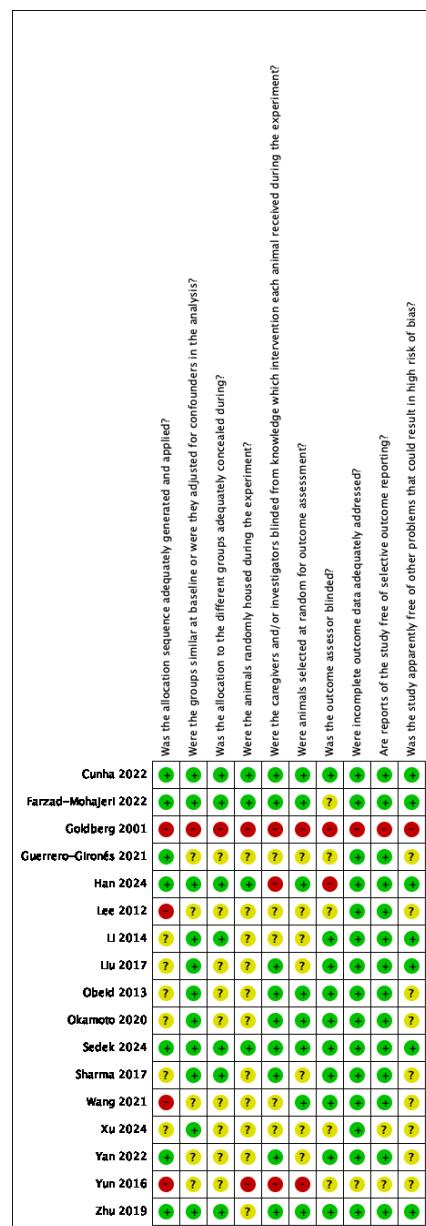
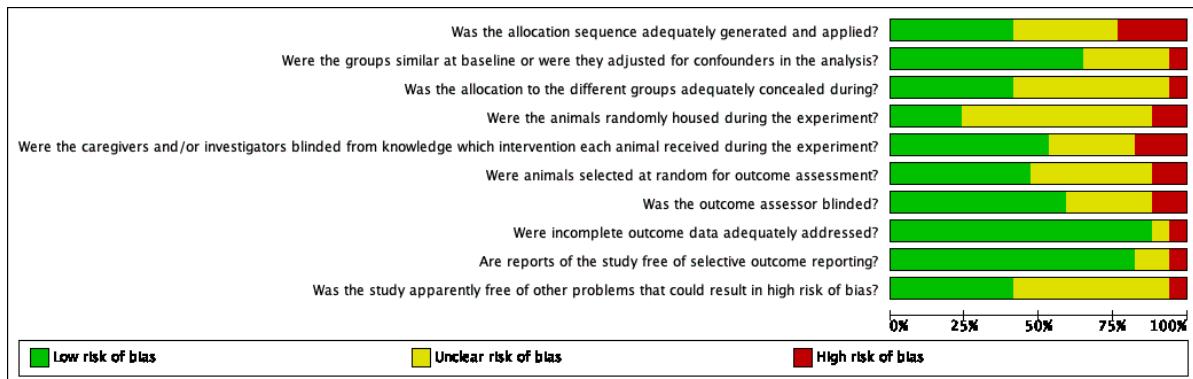


Figura 3 – Gráfico do risco de viés



5.3 Características dos estudos

Foram incluídos 17 estudos publicados entre 2001 e 2024, todos conduzidos em modelos animais com exposição pulpar e utilização de matrizes tridimensionais como agentes de capeamento. Seis estudos empregaram cães como modelo experimental (Lee *et al.*, 2012; Obeid *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Yun *et al.*, 2016; Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022; Sedek *et al.*, 2024), enquanto onze utilizaram ratos (Goldberg *et al.*, 2001; Sharma *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2019; Okamoto *et al.*, 2020; Guerrero-Gironés *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Yan *et al.*, 2022; Cunha *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2024). O capeamento pulpar direto foi a terapia empregada na maioria dos estudos, embora tenham ocorrido variações quanto à preparação da cavidade e à exposição pulpar (quadro 1).

Quadro 1 – Desenho principal do estudo

Autor	Animal	Exposição pulpar
Goldberg <i>et al.</i> , 2001	Ratos Sprague-Dawley	- Cavidade preparada na região mesiocervical dos 1º molares maxilares direito e esquerdo, usando carbide de tungstênio 0,6 mm - Exposição pontual da polpa realizada com sonda de aço
Lee <i>et al.</i> , 2012	Cães Beagle	- Cavidade feita com broca carbide #4 na fossa central do 2º e 3º molares superiores - Exposição pulpar realizada com broca redonda de 1,5 mm de diâmetro
Obeid <i>et al.</i> , 2013	Cães	- Cavidade feita com broca carbide #2 2 mm acima da margem gengival dos caninos e pré-molares superiores e inferiores

		- Exposição da polpa realizada com agulha
Li <i>et al.</i> , 2014	Cães Beagles	- Cavidade feita na superfície oclusal de pré-molares e molares usando ponta diamantada de 0,5 mm de diâmetro - Exposição da polpa usando ponta diamantada 0,5 mm de diâmetro
Yun <i>et al.</i> , 2016	Cães Beagles	- Cavidade classe V realizada em terço cervical do canino - Exposição pulpar por meio de um pino
Liu <i>et al.</i> , 2017	Ratos Wistar	- Cavidade feita com broca carbide ¼ na crista marginal mesial dos 1º molares - Exposição pulpar realizada com broca carbide 1/2
Sharma <i>et al.</i> , 2017	Ratos Sprague-Dawley	- Cavidade feita com broca carbide ¼ na fossa central dos 1º molares superiores
Zhu <i>et al.</i> , 2019	Ratos Wistar	- Cavidade feita usando brocas com um diâmetro de 0,5 mm na face oclusal dos 1º molares maxilares - Exposição pulpar com lima K #40
Okamoto <i>et al.</i> , 2020	Ratos Wistar	- Cavidade classe I na oclusal dos 1º molares maxilares - Exposição da polpa com broca de aço redonda nº 1
Guerrero-Gironés <i>et al.</i> , 2021	Ratos Sprague-Dawley	- Cavidade feita com broca carbide de tungstênio de 0,8 mm de diâmetro nos 1º molares maxilares
Wang <i>et al.</i> , 2021	Ratos Sprague-Dawley	- Cavidade feita com uma broca carbide de 0,5 mm na fossa central dos 1º e 2º molares maxilares - Exposição pulpar com lima #20
Cunha <i>et al.</i> , 2022	Ratos Wistar	- Cavidade feita com broca carbide ¼ na fossa central dos 1º e 2º molares maxilares - Exposição pulpar com lima #15
Yan <i>et al.</i> , 2022	Ratos Sprague-Dawley	- Cavidade feita com broca terminal de 0,5 mm de diâmetro nos 1º molares maxilares - Exposição pulpar com lima K #40
Farzad-Mohajeri <i>et al.</i> , 2022	Cães pedigree	- Cavidade feita com broca carbide 1 mm acima da margem gengival de pré-molares e molares - Exposição pulpar realizada com agulha
Sedek et al., 2024	Cães	- Cavidade classe V 0,5-1 mm acima da margem gengival com broca carbide redonda - Exposição pulpar realizada com explorador endodôntico
Xu <i>et al.</i> , 2024	Ratos Sprague-Dawley	- Cavidade realizada com broca carbide de ¼ de diâmetro nos 1º molares maxilares - Exposição pulpar com lima K #15
Han <i>et al.</i> , 2024	Ratos Fischer	- Cavidade feita na oclusal dos 1º molares maxilares com broca redonda - Exposição pulpar com lima #25

As moléculas bioativas utilizadas variaram entre os estudos, assim como as matrizes tridimensionais, as quais diferiram conforme sua origem. Oito estudos utilizaram matrizes tridimensionais de origem orgânica (Li *et al.*, 2014; Yun *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2021; Cunha *et al.*, 2022; Sedek *et al.*, 2024; Xu *et al.*, 2023), sete de origem sintética (Goldberg *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2012; Obeid *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2019; Okamoto *et al.*, 2020; Guerrero-Gironés *et al.*, 2021; Yan *et al.*, 2022) e dois de origem híbrida (Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022; Han *et al.*, 2024).

Como controle positivo, onze estudos utilizaram MTA (Lee *et al.*, 2012; Obeid *et al.*, 2013; Yun *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2019; Okamoto *et al.*, 2020; Guerrero-Gironés *et al.*, 2021; Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022; Cunha *et al.*, 2022; Yan *et al.*, 2022; Sedek *et al.*, 2024; Xu *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2024), enquanto cinco estudos usaram Hidróxido de Cálcio (Goldberg *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2021) (quadro 2).

Quadro 2 - Caracterização dos estudos em termos de material bioativo, scaffold, controle positivo e origem da matriz tridimensional

Orgânico			
Autor	Material bioativo	Scaffold	Controle positivo
Li <i>et al.</i> , 2014	Fator de crescimento TGF-1	Membrana de camada dupla de quitosana	Hidróxido de Cálcio (Dycal, Dentsply, Milford, DE)
Yun <i>et al.</i> , 2016	-	Pasta de dentina desmineralizada	MTA (ProRoot Dentsply, Tulsa Dental, Tulsa, Oklahoma, EUA)
Liu <i>et al.</i> , 2017	-	Matriz óssea desminerlizada	Hidróxido de Cálcio (Dycal, Dentsply International Inc., York, PA, USA)
Sharma <i>et al.</i> , 2017	Nenhuma	Queratina (20% p/v)	Hidróxido de Cálcio
Wang <i>et al.</i> , 2012	Notoginsenosido R1	Gelatina metacrilada (MA-gel) com concentração de 10%, 15% e 20% carregada com HD:	Hidróxido de Cálcio (Dycal, Dentsply, Germany)

		alta carga de medicamento, LD: baixa carga de medicamento, ND: sem carga de medicamento	
Cunha <i>et al.</i> , 2022	Proteínas de matriz de dentina (500mg/ml; 1000mg/ml)	Gelatina metacrilada (gel-MA) em forma de microgel 7% de concentração	MTA (Angelus, Londrina, PR, Brazil)
Sedek <i>et al.</i> ; 2024	-	Gelatina de matriz de dentina (LCG-TDM)	MTA
Xu <i>et al.</i> , 2023	-	Sulfato de condroitina (CS) imobilizado em hidrogéis de colágeno tipo I (CS-0; CS-0.1)	MTA
Sintético			
Goldberg <i>et al.</i> , 2001	-	Sialoproteína óssea Proteína óssea morfogenética - 7 N-acetil cisteína	Hidróxido de cálcio
Lee <i>et al.</i> , 2012	Nenhuma	Malha de fibra de policaprolactona	MTA
Obeid <i>et al.</i> , 2013	Células-tronco autógenas derivadas do osso da medula	Hidroxiapatita fosfato tricálcio	MTA (ProRoot1; Dentsply Tulsa, Tulsa, OK)
Zhu <i>et al.</i> , 2019	-	Partículas de vidro bioativas dopadas com prata/ gel injetável de quitosana/ β-glicerofosfato	MTA (Dentsply Endodontics, USA)
Okamoto <i>et al.</i> , 2020	Proteína morfogenética - 2	Ploy (ϵ -caprolactona-co-d,l-lactida) (P(CL-co-DLLA)) (CL:DLLA); NPC (50:50/ 45:55/ 40:60)	MTA (WMTA; Dentsply Sirona, OK, Lot 108824)
Guerrero-Gironés <i>et al.</i> , 2021	-	Mistura de 40% hidroxiapatita (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany), 30% fosfato betaciclico (Sigma-Aldrich, 49963, Darmstadt, Germany) e 30% de colágeno (Sigma-Aldrich, C4387 Darmstadt, Germany)	MTA (DentsplayMaillefer, Ballaigues, Switzerland)

Yan <i>et al.</i> , 2022	Aspirina	Membrana composta por 3 camadas: Inferior: aspirina Intermediária: aspirina/fosfato de cálcio/ácido poly-L-láctico Topo: poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA)	MTA (Dentsply, York, PA, USA)
Híbrido			
Farzad-Mohajeri <i>et al.</i> , 2022	Células-tronco autógenas derivadas do osso da medula	Colágeno/hidroxiapatita	MTA (ProRoot MTA; Dentsply, York, USA)
Han <i>et al.</i> , 2024	-	Gelatina metacrilada (GelMA) eletrofiada, incorporada ao fosfato beta-tricálcio (TCP) (GelMA+20%TCP)	MTA (Angelus, Londrina, Brazil)

5.4 Meta-análise

No que diz respeito à celularidade, os grupos experimentais obtiveram uma diferença média padronizada (DMP) de 1.45 (IC 95%: 0.49 a 2.40) em comparação com os grupos controle, comparando um efeito positivo do tratamento experimental. A heterogeneidade entre os estudos foi alta, com $I^2 = 91\%$ ($p < 0.001$), demonstrando variabilidade significativa nos resultados obtidos. Os testes de efeito geral mostraram um d de Cohen de +3.79 [IC 95% = 0.57 a 7.02] ($p = 0.020$). O subgrupo de moléculas sintéticas ($p < 0.001$), mas não o subgrupo de moléculas orgânicas ($p = 0.390$), beneficiou-se da incorporação de moléculas na estrutura. Na análise one-of-out, a remoção dos dados de cada estudo individual diluiu significativamente a diferença a favor do grupo experimental (figura 4) e o teste de Egger ($p=0.071$) não mostrou risco significativo de viés de publicação (figura 5).

Figura 4 - Forest plot para celularidade

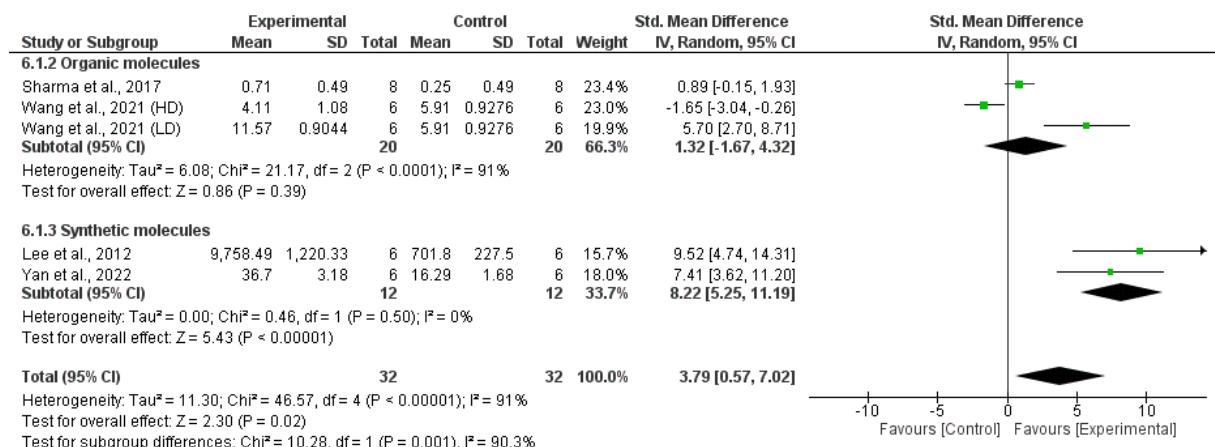
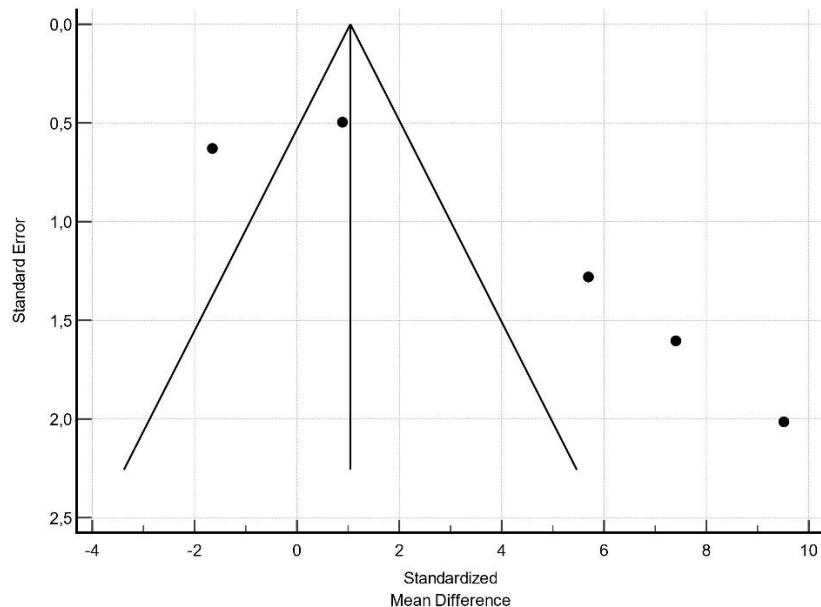


Figura 5 - Funnel plot para celularidade



Com relação à espessura de dentina, os grupos experimentais apresentaram um aumento significativo em comparação com os grupos controle ($p < 0.001$), com uma diferença média padronizada (DMP) de 3.47 (IC 95%: 2.14 a 4.80). A heterogeneidade entre os estudos foi específica, com $I^2 = 87\%$ ($p < 0.001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de arcabouços enriquecidos com moléculas orgânicas e sintéticas ($p = 0.060$). Na análise one-of-out, a remoção dos dados de cada estudo não diluiu significativamente a diferença a favor do grupo experimental (figura 6), e o teste de Egger ($p = 0.001$) mostrou um risco significativo de viés de publicação (figura 7).

Figura 6 - Forest plot para espessura de dentina

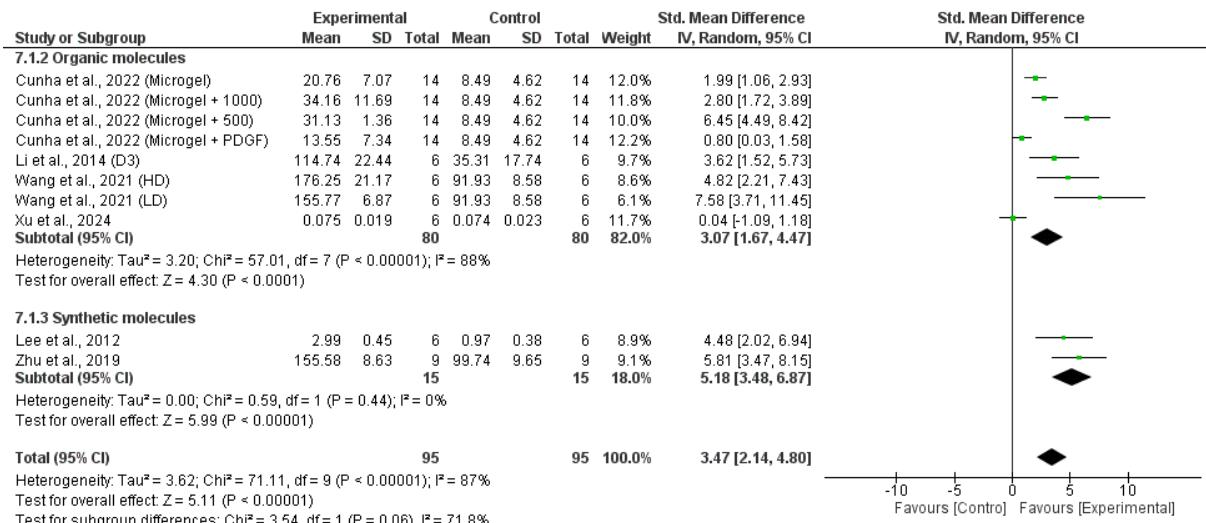
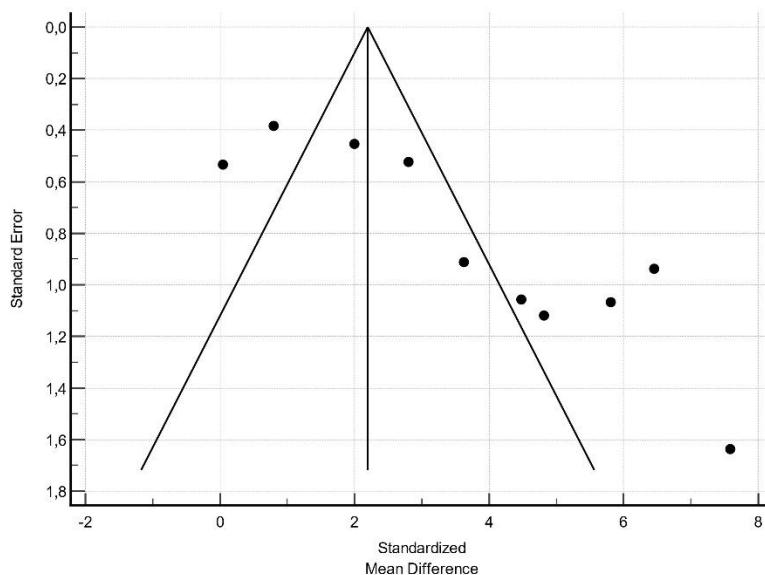


Figura 7 - Funnel plot para espessura de dentina



Em relação à ponte de dentina, os grupos experimentais não mostraram diferença significativa em comparação com o grupo controle ($p=0.030$). A heterogeneidade entre os estudos foi moderada, mas significativa ($I^2 = 63\%$, $p = 0.005$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de arcabouços enriquecidos com moléculas orgânicas e sintéticas ($p = 0.910$). Na análise one-of-out, a remoção de qualquer conjunto de dados individual não alterou a diferença a favor do grupo arcabouço ($p > 0.05$) (figura 8). No entanto, o teste de Beggs ($p = 0.044$) indicou um risco significativo de viés de publicação (figura 9). Esses dados sugerem que a intervenção não produziu um efeito estatisticamente significativo

na formação da ponte de dentina. Assim, os resultados indicam que, apesar das variações observadas, os tratamentos experimentais não oferecem uma vantagem sobre o controle.

Figura 8 - Forest plot para ponte de dentina

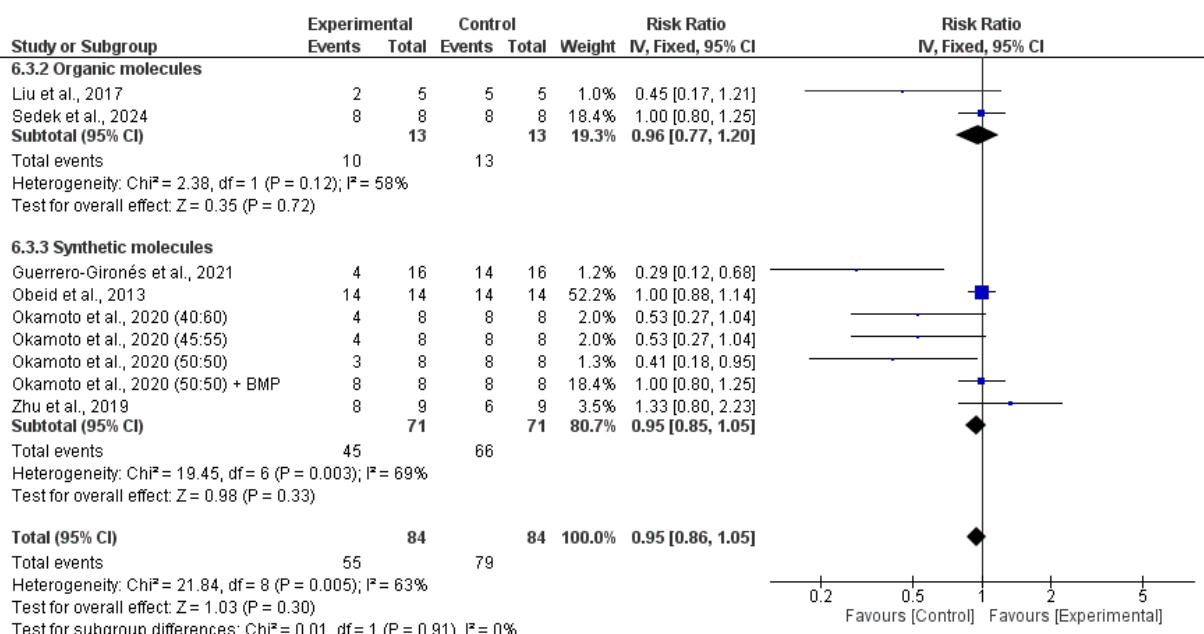
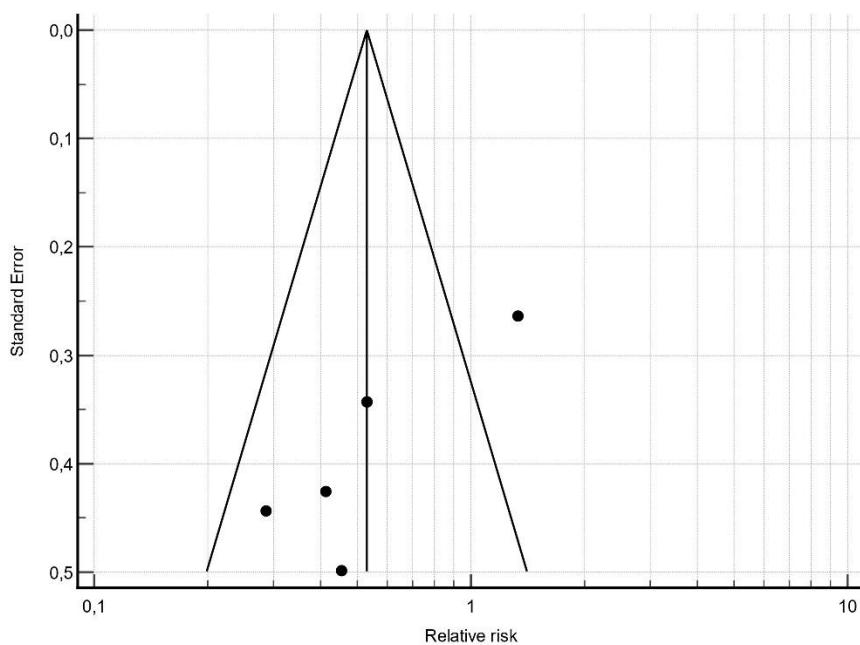


Figura 9 - Funnel plot para ponte de dentina



Com relação à calcificação distrófica, os grupos experimentais não apresentaram diferença significativa em comparação com o grupo controle ($p = 0.140$). A heterogeneidade entre os estudos não foi significativa ($p = 0.230$). O subgrupo de moléculas sintéticas ($p = 0.020$), mas não o subgrupo de moléculas orgânicas ($p = 1.00$), beneficiou-se da incorporação de moléculas no scaffold. Na análise leave-one-out, a remoção dos dados de Sharma *et al.*, 2017 favoreceu o grupo experimental ($p = 0.020$) (figura 10). O teste de Begg ($p = 0.601$) não indicou risco significativo de viés de publicação (figura 11).

Figura 10 - Forest plot para calcificação distrófica

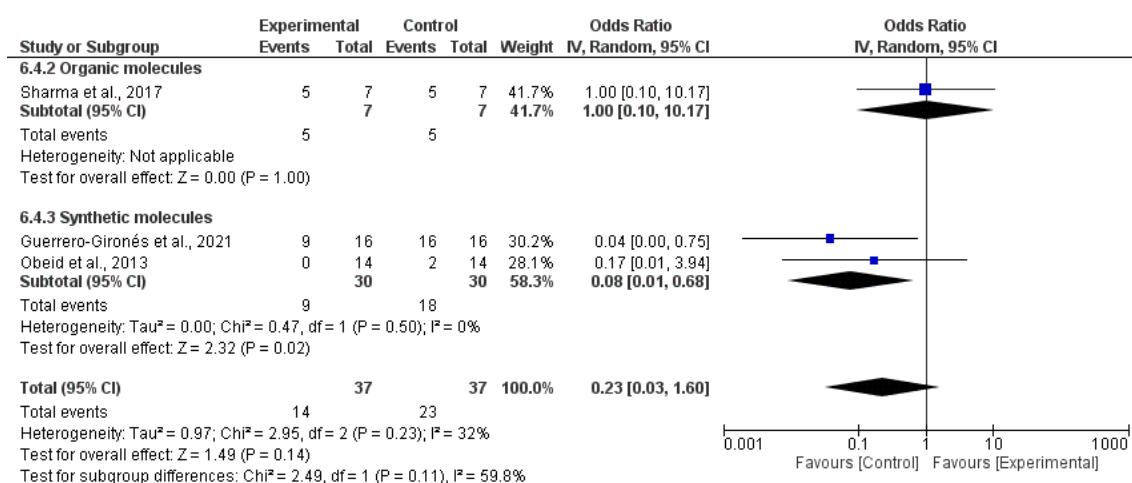
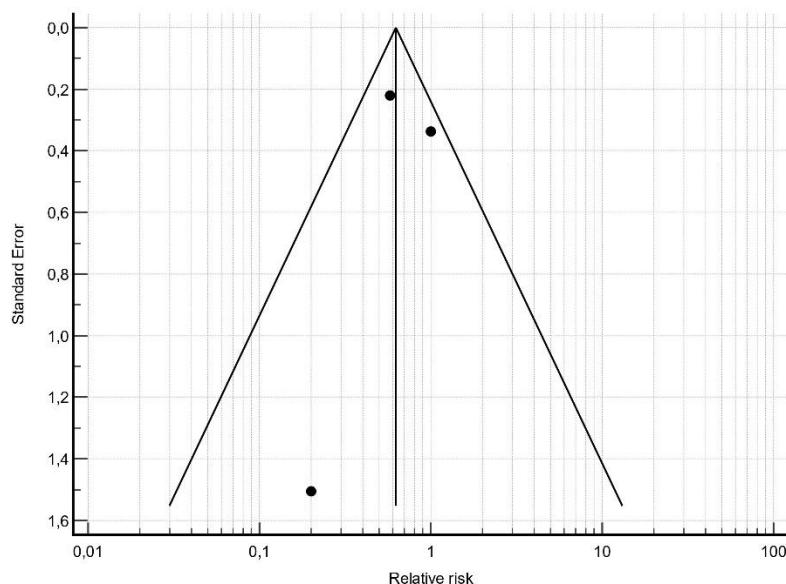


Figura 11 - Funnel plot para calcificação distrófica



Com relação à inflamação, os grupos experimentais apresentaram uma redução de 0.44 (IC 95%: 0.21 a 0.92) na incidência de inflamação em comparação com os grupos controle. A heterogeneidade entre os estudos não foi significativa ($p = 0.290$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de arcabouços enriquecidos com moléculas orgânicas ou sintéticas ($p = 0.410$). Na análise one-of-out, a remoção dos dados de Liu *et al.*, 2017 e Zhu *et al.*, 2019 reduziu substancialmente a diferença a favor do grupo de arcabouços ($p > 0.05$) (figura 12). O teste de Begg ($p = 0.117$) não indicou risco significativo de viés de publicação (figura 13). No geral, esses achados sugerem que os tratamentos experimentais podem reduzir efetivamente a incidência de inflamação, indicando uma vantagem potencial sobre os controles.

Figura 12 - Forest plot para inflamação

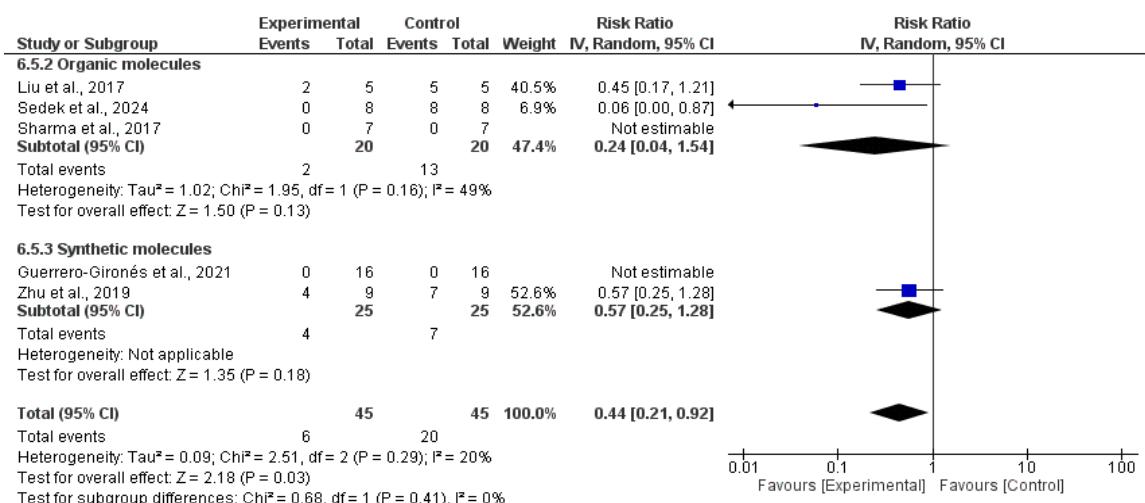
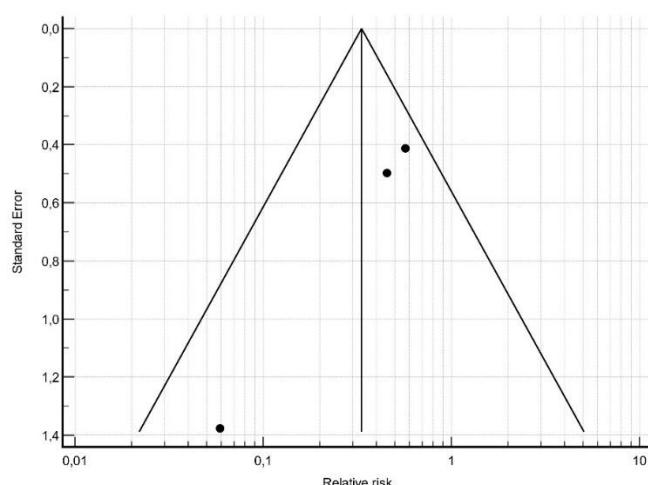
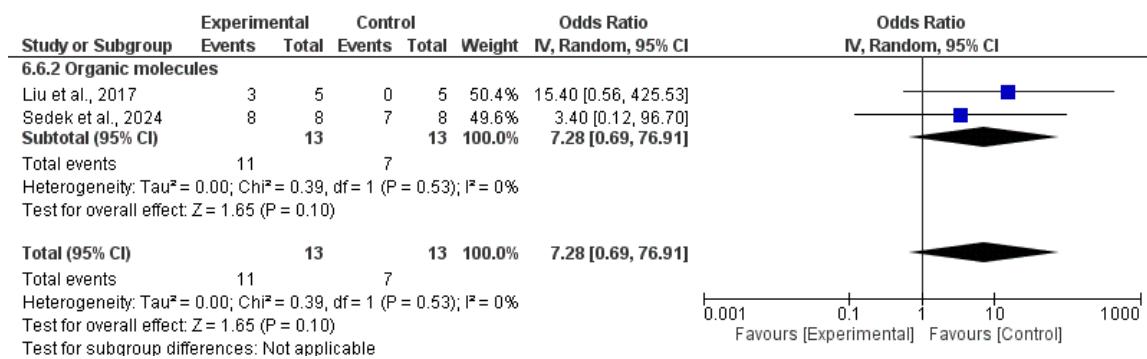


Figura 13 - Funnel plot para inflamação



Com relação à organização do tecido pulpar, os grupos experimentais não mostraram diferença significativa em comparação com o controle ($p = 0.100$), não houve heterogeneidade entre os estudos ($p = 0.53$), nenhuma proporção nos resultados (figura 14) e não foi possível construir um gráfico em funil ou realizar o teste de Beggs porque apenas dois estudos foram incluídos nesta meta-análise.

Figura 14 - Forest plot para organização tecidual



5.5 Análise da certeza de evidência

De acordo com a avaliação baseada nos critérios GRADE, a certeza de evidência foi considerada muito baixa na avaliação dos desfechos avaliados. A explicação detalhada da avaliação da evidência está disponível no quadro 3.

Quadro 3 – GRADE

No de studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Scaffolds	None or others	Relative (95% CI)	Effect		Certainty
							Absolute (95% CI)		
Cellularity									
5	observational study	not serious	serious	32	32	-	SMD 3.79 SD higher (0.57 higher to 7.02 higher)	⊕○○○	Very low
Dentin thickness									
10	observational study	not serious	not serious	95	95	-	SMD 3.47 SD higher (2.14 higher to 4.8 higher)	⊕○○○	Very low
Dentin bridge formation									
9	observational study	not serious	serious	84	84	-	SMD 0.95 SD higher (0.86 higher to 1.05 higher)	⊕○○○	Very low
Dystrophic calcification									
3	observational study	not serious	not serious	37	37	-	SMD 0.23 SD higher (0.03 higher to 1.6 higher)	⊕○○○	Very low
Inflammatory findings									
5	observational study	not serious	not serious	45	45	-	SMD 0.44 SD higher (0.21 higher to 0.92 higher)	⊕○○○	Very low
Organization of pulp tissue									
2	observational study	not serious	not serious	13	13	-	SMD 7.28 SD higher (0.69 higher to 76.91 higher)	⊕○○○	Very low

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que os grupos experimentais tratados com scaffolds apresentaram um aumento significativo na celularidade, na espessura da dentina e uma redução nos achados inflamatórios quando comparados aos grupos controles. No entanto, a formação de ponte de dentina, a calcificação distrófica e a organização tecidual não mostraram diferenças significativas entre os grupos. A análise de heterogeneidade e o risco de viés de publicação forneceram informações adicionais sobre a robustez desses achados.

Na intrincada relação entre dentina e polpa, os elementos constituintes da matriz dentinária desempenham um papel crucial na sequência de eventos biológicos, com potencial para impulsionar a multiplicação de células-tronco progenitoras da polpa, permitindo a expansão de suas populações celulares mesmo antes do processo de diferenciação (Smith *et al.*, 2012). Estudos anteriores de AlQahtani *et al.*, 2018 e Hu *et al.*, 2017 destacaram um aumento significativo na celularidade resultante da proliferação de células-tronco derivadas da polpa dentária. Este efeito foi observado com o uso de scaffolds produzidos a partir da matriz extracelular descelularizada da polpa dentária, visto que estes têm a capacidade de mimetizar o microambiente nativo que se assemelha ao tecido pulpar natural, favorecendo a regeneração tecidual e um suporte estrutural adequado. Além disso, essas estruturas contêm moléculas bioativas que desempenham um papel crucial no recrutamento de células hospedeiras, contribuindo, significativamente, para o sucesso dos processos regenerativos.

Esses resultados estão em linha com os achados de Lee *et al.*, 2012, Okamoto *et al.*, 2020, Sharma *et al.*, 2017 e Wang *et al.*, 2021, em que o impacto substancial na celularidade foi evidenciado por um d de Cohen de 3.79. Contudo, a heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2=91\%$), possivelmente devido a diferenças metodológicas, como tipo de scaffold, modelo animal, tempo de avaliação e métodos de análise histológica. A análise de sensibilidade indicou que a remoção de dados de estudos individuais reduziu, significativamente, a diferença em favor do grupo experimental, sugerindo que alguns estudos podem ter uma influência desproporcional nos achados. No entanto, o teste de Egger ($p=0.071$) não indicou risco significativo de viés de publicação, conferindo maior confiabilidade aos resultados.

Estudos ressaltam a importância da espessura da dentina na promoção de uma regeneração tecidual eficaz, uma vez que a dentina serve como um arcabouço natural que suporta a regeneração da polpa dentária e a formação de novo tecido dentinário. A bioatividade

dos arcabouços pode ser mantida mesmo na presença de dentina espessa, indicando que seções mais espessas de dentina podem permitir a difusão adequada e a bioatividade dos scaffolds utilizados em aplicações endodônticas (Budiraharjo *et al.*, 2010). Estudos de Araújo *et al.*, 2022 e Wang *et al.*, 2011 destacam o potencial do uso de scaffolds para não apenas fornecer suporte, mas também promoverativamente o espessamento da parede dentinária durante o processo regenerativo, e ainda apoiam a noção de que a composição e o design do scaffold podem aprimorar o processo regenerativo ao promover a diferenciação celular e aumentar a espessura da dentina.

Estes achados estão em consonância com os resultados encontrados por Cunha *et al.*, 2022, Lee *et al.*, 2012, Li *et al.*, 2014, Wang *et al.*, 2021, Xu *et al.*, 2023 e Zhu *et al.*, 2019, que sugerem que o uso de matrizes tridimensionais no capeamento pulpar direto pode contribuir para uma neoformação dentinária mais espessa, possivelmente devido à indução de uma resposta celular mais intensa e à deposição de matriz mineralizada. No entanto, a heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2=87\%$), indicando considerável variabilidade nos achados. A análise de sensibilidade mostrou que a remoção de estudos individuais não alterou significativamente o efeito positivo observado, reforçando a robustez dos resultados. Contudo, o teste de Egger ($p=0.001$) indicou um risco significativo de viés de publicação, o que sugere que os estudos disponíveis podem superestimar o impacto dos scaffolds na espessura da dentina.

Estudos investigando os efeitos de fatores de crescimento nativos e recombinantes, como TGF- β , BMPs, FGFs e IGFs, em situações de capeamento pulpar *in vivo* em modelos animais (Wang *et al.*, 2011; Nakashima *et al.*, 1994) demonstraram evidências de estimulação da formação de tecido duro. No entanto, houve heterogeneidade nas respostas, com algumas discrepâncias nos efeitos de moléculas individuais, provavelmente devido à complexidade dos eventos locais, como microinfiltração bacteriana e inflamação (Rutherford *et al.*, 1995). A formação de fibrodentina seguida por dentina tubular sugere que a indução de eventos dentinogênicos pode ter sido indireta, mas significativa.

No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na formação de ponte de dentina entre os grupos experimental e controle ($p=0.030$), sugerindo que o uso de matrizes tridimensionais no capeamento pulpar direto não conferiu uma vantagem clara nesta variável. A heterogeneidade entre os estudos foi moderada, mas significativa ($I^2=63\%$), indicando considerável variação entre os achados, possivelmente devido a diferenças no scaffold, tempo de avaliação e modelo animal utilizados. A análise de sensibilidade mostrou

que a remoção de dados individuais não modificou, significativamente, a diferença entre os grupos ($p>0.05$), reforçando a estabilidade dos resultados. No entanto, o teste de Begg ($p=0.044$) indicou um risco significativo de viés de publicação, o que pode impactar a confiabilidade da evidência disponível. Assim, embora o tratamento experimental tenha apresentado bons resultados em relação à formação de ponte de dentina, os achados sugerem que os arcabouços não fornecem um benefício claro na formação de ponte de dentina em comparação ao controle, conforme relatado por Elkady *et al.*, 2024 e Mangione *et al.*, 2017.

Além dos desfechos histológicos, as taxas de degradação, as propriedades mecânicas e a imunogenicidade do scaffold podem ter influenciado os presentes achados. Matrizes tridimensionais que se degradam muito rapidamente podem falhar em fornecer suporte mecânico e proteção, expondo, potencialmente, a polpa à infiltração microbiana e inflamação persistente (Subbiah *et al.*, 2019). Por outro lado, a degradação excessivamente lenta pode prejudicar a remodelação tecidual natural e levar à persistência de depósitos mineralizados não funcionais (Rahman *et al.*, 2018). As propriedades mecânicas são igualmente críticas: rigidez insuficiente pode resultar no colapso do scaffold antes da maturação do tecido, enquanto rigidez excessiva pode impor estresse indevido às células circundantes, prejudicando a formação de tecido mineralizado bem organizado (Mansoorifar *et al.*, 2020). Além disso, mesmo respostas imunogênicas mínimas desencadeadas por produtos químicos residuais ou componentes bioativos podem alterar o microambiente inflamatório, influenciando a diferenciação celular e favorecendo a mineralização irregular, incluindo a calcificação distrófica (Rahman *et al.*, 2018; Mansoorifar *et al.*, 2020).

Este estudo mostrou que os grupos experimentais não tiveram diferença estatisticamente significativa em comparação ao controle na calcificação distrófica ($p=0.140$), sem evidência de heterogeneidade significativa entre os estudos ($p=0.230$). No entanto, na análise one-of-out, a exclusão dos dados de Sharma *et al.*, 2017 favoreceu o grupo experimental. Nesse estudo, observou-se que a implantação de hidrogel de queratina resultou na formação de depósitos mineralizados semelhantes à dentina, e que, tanto no grupo hidrogel de queratina quanto no grupo hidróxido de cálcio, foram identificados canais radiculares completamente preenchidos com material semelhante à osteodentina. A análise estatística dos escores de mineralização não revelou diferença significativa entre os grupos.

A falta de benefício pode estar relacionada ao impacto similar dos materiais utilizados. O Hidróxido de Cálcio inibe a atividade osteoclastica e estimula o reparo tecidual,

promovendo a formação de hidroxiapatita por meio da liberação de íons fosfato e cálcio, demonstrando, assim, seu poder de induzir a formação de tecido mineralizado (Toledo *et al.*, 2010). O hidrogel de queratina favorece a viabilidade, a proliferação e a interação celular, tornando-o uma plataforma promissora para a regeneração tecidual (Kang *et al.*, 2021). A queratina tem potencial para cicatrização devido à sua bioatividade e biocompatibilidade (Rouse *et al.*, 2010). O fibrinogênio, por sua vez, estimula a atividade celular reparadora e possui propriedades angiogênicas e anti-inflamatórias que são essenciais para a regeneração óssea (Horbett *et al.*, 2018; Litvinov *et al.*, 2017).

No que diz respeito à inflamação, os grupos experimentais mostraram uma redução de 0.44 (95% CI: 0.21–0.92) na inflamação em comparação aos controles, sem heterogeneidade significativa entre os estudos ($p=0.290$). A remoção dos dados de Liu *et al.*, 2017 e Zhu *et al.* 2019 diluiu a diferença em favor dos scaffolds ($p>0.05$), e não houve viés de publicação significativo ($p=0.117$). Esses resultados indicam um benefício potencial dos tratamentos experimentais na redução da inflamação.

A literatura enfatiza que o biomaterial ideal deve ter propriedades imunomoduladoras, controlando a resposta inflamatória e estimulando o reparo tecidual por meio da produção de mediadores anti-inflamatórios (Dal-Fabbro *et al.*, 2023). Glicocorticoides, como a dexametasona, têm uma forte ação anti-inflamatória (Koedam *et al.*, 2002; Luo *et al.*, 2004)). O revestimento de heparina e a liberação controlada de citocinas anti-inflamatórias, como IL-6 e IL-10, têm sido eficazes na redução de cápsulas fibróticas e na promoção da regeneração tecidual (Tsianakas *et al.*, 2012). A combinação de dexametasona com cobre reduz os marcadores pró-inflamatórios, enquanto, com magnésio, aumenta a expressão de IL-10 (Díez-Tercero *et al.*, 2022). Outros agentes anti-inflamatórios, como peptídeos derivados da timosina β -4 (SDKP) e laminina (C16), reduziram as citocinas pró-inflamatórias e a atividade fagocítica (Zachman *et al.*, 2013).

Esses avanços destacam a importância de modular a resposta imune para otimizar a integração de biomateriais no organismo, garantindo maior eficácia e longevidade das implantações. Além disso, os achados deste estudo corroboram resultados observados anteriormente. No que diz respeito aos estudos de Liu *et al.*, 2017 e Zhu *et al.*, 2019, ambos mostram que os agentes utilizados, respectivamente, matriz óssea desmineralizada e hidrogel de quitosana com vidro bioativo dopado com prata, possuem propriedades anti-inflamatórias.

No entanto, quando comparados aos demais, esses arcabouços apresentaram uma resposta inflamatória mais tardia e foram incapazes de controlar completamente a inflamação.

Diversos estudos indicaram que pode não haver diferença significativa na formação da organização tecidual ao usar arcabouços em comparação com o MTA e o Hidróxido de Cálcio, especialmente em aplicações em tecidos ósseos e dentários. Xia *et al.*, 2013 demonstraram que o cimento de fosfato de cálcio poroso (CPC) poderia aumentar a formação de tecido mineralizado semelhante à dentina quando usado em conjunto com células da polpa dentária humana. Seus achados sugeriram que o CPC não apenas suportava a proliferação celular, mas também promovia a expressão de marcadores odontoblásticos, indicando seu potencial como suporte eficaz para a regeneração do tecido dentário. Isso se alinha às propriedades do MTA, que é conhecido por sua biocompatibilidade e capacidade de estimular a formação de dentina reparadora, sugerindo que o CPC pode funcionar de forma semelhante ao MTA na promoção da organização tecidual. Estudos de Huan *et al.*, 2010 e Fu *et al.*, 2011 também sugerem que os arcabouços podem alcançar uma organização tecidual comparável à dos materiais tradicionais, como o MTA e o Hidróxido de Cálcio.

Os resultados da meta-análise corroboram esse resultado, visto que os grupos experimentais tratados com scaffolds não apresentaram diferença estatisticamente significativa em comparação aos grupos controle ($p=0.100$), sugerindo que o uso dessas matrizes tridimensionais não influenciou diretamente a organização tecidual. Além disso, não houve heterogeneidade entre os estudos ($p=0.53$), o que indica certa consistência nos achados, mas a inclusão de apenas dois estudos limita a força da evidência. A impossibilidade de construir um funnel plot ou realizar o teste de Begg devido ao pequeno número de estudos impede a realização de uma avaliação robusta do viés de publicação.

A diferença média padronizada (DMP) incomumente alta observada para a organização do tecido pulpar parece ser impulsionada principalmente por Liu *et al.*, 2017, que teve um pequeno tamanho amostral ($n=5$). Coortes pequenas podem inflacionar desproporcionalmente os tamanhos de efeito devido à variabilidade reduzida e maior influência de pontos de dados individuais. Embora este estudo tenha contribuído substancialmente para o efeito observado, seus achados devem ser interpretados com cautela, e ensaios maiores e com poder estatístico adequado são necessários para confirmar esses resultados dentro do contexto mais amplo da meta-análise.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações deste estudo é que, dos 17 artigos selecionados, apenas 13 puderam ser incluídos na meta-análise. Os quatro estudos que foram incluídos apenas na revisão sistemática apresentavam limitações relacionadas à falta de análise quantitativa (Farzad-Mohajeri *et al.*, 2022; Goldberg *et al.*, 2001; Yun *et al.*, 2016) ou o uso de um sistema de medição diferente daquele comumente adotado por outros estudos (Han *et al.*, 2023), que relataram dados como intervalo (mínimo-máximo) em vez de média e desvio-padrão, tornando impossível a comparação com outros estudos. Isso enfatiza a importância de pesquisas futuras adotarem sistemas de medição padronizados para maximizar a inclusão em meta-análises e fortalecer o poder das associações estatísticas.

Além disso, o uso exclusivo de modelos animais (ratos e cães) limita a aplicabilidade dos resultados aos seres humanos, pois diferenças anatômicas, imunológicas e de cicatrização importantes podem influenciar os resultados (Rosa *et al.*, 2017). Os testes de Egger e Begg indicaram um viés de publicação significativo para a espessura da dentina ($p = 0.001$) e a formação da ponte dentinária ($p = 0.044$), sugerindo uma superestimativa dos efeitos. Embora os grupos de controle incluíssem materiais clinicamente estabelecidos, como MTA e HC, alternativas mais recentes, como Biodentine, um substituto dentinário bioativo com desempenho clínico reconhecido na terapia pulpar vital (Oburo *et al.*, 2014), não estavam representadas. Foi identificado um alto risco de viés na ocultação da alocação e no cegamento em mais de 45% dos estudos incluídos, e a maioria dos estudos teve períodos de acompanhamento de 90 dias ou menos, deixando de abordar a vitalidade pulpar em longo prazo e as complicações, como necrose e microvazamento.

8. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e meta-análise demonstra que as matrizes tridimensionais têm potencial como agentes de capeamento pulpar direto, pois aumentam a atividade celular, a formação de dentina e o controle da inflamação. No entanto, seu efeito na formação de ponte de dentina foi limitado e não superou o de materiais clinicamente estabelecidos, como MTA e Hidróxido de Cálcio. Os resultados relacionados à organização do tecido pulpar e ao risco de calcificação distrófica também permanecem inconclusivos. A baixa certeza das evidências e a variabilidade metodológica entre os estudos destacam a necessidade de protocolos experimentais padronizados e avaliações em longo prazo. Apesar dessas limitações, as abordagens baseadas em scaffolds oferecem um caminho promissor para promover a regeneração pulpar e a dentinogênese, contribuindo, potencialmente, para a preservação da vitalidade pulpar em curto prazo e reduzindo a necessidade de tratamentos invasivos. Pesquisas futuras devem-se concentrar na otimização da composição da estrutura, no refinamento da entrega de moléculas bioativas e na realização de estudos comparativos com biocerâmicas modernas para garantir resultados clínicos consistentes. Embora essas estratégias mostrem potencial, estudos adicionais de alta qualidade são essenciais antes de sua aplicação clínica rotineira na terapia pulpar vital.

REFERÊNCIAS

AJAY SHARMA, L. *et al.* Healing response of rat pulp treated with an injectable keratin hydrogel. **Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials**, v. 15, n. 3, p. e244-e50, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28430345/>. Acesso em: 12 out. 2025.

ALQAHTANI, Q. *et al.* Decellularized swine dental pulp tissue for regenerative root canal therapy. **Journal of Dental Research**, v. 97, n. 13, p. 1460-1467, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067420/>. Acesso em: 12 out. 2025.

ARAÚJO, L. *et al.* Do alternative scaffolds used in regenerative endodontics promote better root development than that achieved with blood clots? **Brazilian Dental Journal**, v. 33, n. 2, p. 22-32, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/R9Zw7rrbSZGxmLxjs9wVZVy/?format=html&lang=en>. Acesso em: 21 out. 2025.

BERTASSONI, L. E. *et al.* The dentin organic matrix - limitations of restorative dentistry hidden on the nanometer scale. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 7, p. 2419-33, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414619/>. Acesso em: 11 out. 2025.

BJØRNEDAL, L. *et al.* Management of deep caries and the exposed pulp. **International Endodontic Journal**, v. 52, n. 7, p. 949-73, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985944/>. Acesso em: 11 out. 2025.

BRIZUELA, C. *et al.* Direct Pulp Capping with Calcium Hydroxide, Mineral Trioxide Aggregate, and Biodentine in Permanent Young Teeth with Caries: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 11, p. 1776-80, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28917577/>. Acesso em: 21 out. 2025.

BUDIRAHARJO, R. *et al.* Bioactivity of novel carboxymethyl chitosan scaffold incorporating MTA in a tooth model. **International Endodontic Journal**, v. 43, n. 10, p. 930-939, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20738427/>. Acesso em: 11 out. 2025.

CELIK, B. N. *et al.* The evaluation of MTA and Biodentine as a pulpotomy materials for carious exposures in primary teeth. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n. 2, p. 661-6, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744721/>. Acesso em: 12 out. 2025.

CHOI, S. H. *et al.* Effect of Leptin on Odontoblastic Differentiation and Angiogenesis: An In Vivo Study. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 11, p. 1332-41, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585735/>. Acesso em: 12 out. 2025.

CUNHA, D. *et al.* 3D-printed microgels supplemented with dentin matrix molecules as a novel biomaterial for direct pulp capping. **Clinical Oral Investigations**, v. 27, n. 3, p. 1215-1225, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36287273/>. Acesso em: 12 out. 2025.

CUSHLEY, S. *et al.* Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. **International Endodontic**

Journal, v. 54, n. 4, p. 556-71, 2021. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222178/>. Acesso em: 12 out. 2025.

DAL-FABBRO, R. *et al.* Next-generation biomaterials for dental pulp tissue immunomodulation. **Dental Materials**, v. 39, n. 3, p. 333-349, 2023. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36894414/>. Acesso em: 12 out. 2025.

DÍEZ-TERCERO, L.; DELGADO, L. M.; PEREZ, R. A. Modulation of macrophage response by copper and magnesium ions in combination with low concentrations of dexamethasone. **Biomedicines**, v. 10, n. 4, p. 764, 2022. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453514/>. Acesso em: 11 out. 2025.

DUNCAN, H. F. *et al.* European Society of Endodontontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. **International Endodontic Journal**, v. 52, n. 7, p. 923-34, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664240/>. Acesso em: 13 out. 2025.

ELKADY, D. M. *et al.* An animal study on the effectiveness of platelet-rich plasma as a direct pulp capping agent. **Scientific Reports**, v. 14, p. 3699, 2024. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41598-024-54162-1>. Acesso em: 13 out. 2025.

FARZAD-MOHAJERI, S. *et al.* Direct pulp capping with autologous bone marrow derived stem cells in dogs. **Veterinary Research Forum**, p. 193, 2022. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35919843/>. Acesso em: 13 out. 2025.

FERRACANE, J. L.; COOPER, P. R.; SMITH, A. J. Dentin Matrix Component Solubilization by Solutions at pH Relevant to Self-etching Dental Adhesives. **Journal of Adhesive Dentistry**, v. 15, n. 5, p. 433-439, 2013. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560260/>. Acesso em: 23 out. 2025.

FREIRE, M. C. M.; CORRÊA-FARIA, P.; COSTA, L. R. Effect of dental pain and caries on the quality of life of Brazilian preschool children. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 30, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/pxrm9d56hhmPj8XN786cfGt/?lang=en>. Acesso em: 12 out. 2025.

FU, Q.; SAIZ, E.; TOMSIA, A. P. Bioinspired strong and highly porous glass scaffolds. **Advanced Functional Materials**, v. 21, n. 6, p. 1058-1063, 2011. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3085453/>. Acesso em: 12 out. 2025.

GIRAUD, T. *et al.* Pulp capping materials modulate the balance between inflammation and regeneration. **Dental Materials**, v. 35, n. 1, p. 24-35, 2019. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269862/>. Acesso em: 11 out. 2025.

GOLDBERG, M. *et al.* Application of bioactive molecules in pulp-capping situations. **Advanced Dental Research**, v. 15, n. 1, p. 91-95, 2001. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12640750/>. Acesso em: 11 out. 2025.

GOLDBERG, M.; NJEH, A.; UZUNOGLU, E. Is pulp inflammation a prerequisite for pulp healing and regeneration? **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 347649, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26538825/>. Acesso em: 11 out. 2025.

- GUERRERO-GIRONÉS, J. *et al.* Biocompatibility of a HA/β-TCP/C scaffold as a pulp-capping agent for vital pulp treatment: An *in vivo* study in rat molars. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 8, p. 3936, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918101/>. Acesso em: 11 out. 2025.
- HAN, Y. *et al.* GelMA/TCP nanocomposite scaffold for vital pulp therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 173, p. 495-508, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37939819/>. Acesso em: 13 out. 2025.
- HARGREAVES, K. M.; GOODIS, H. E. **Seltzer and Bender's Dental Pulp**. 9. ed. Chicago: Quintessence Publishing Company, 2002. Disponível em: <https://archive.org/details/seltzerbendersde0000unse/page/n2/mode/1up>. Acesso em: 11 out. 2025
- HOOIJMANS, C. R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, p. 43, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2288-14-43>. Acesso em: 13 out. 2025.
- HORBETT, T. A. Fibrinogen adsorption to biomaterials. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 106, n. 11, p. 2777-2788, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29896846/>. Acesso em: 13 out. 2025.
- HU, L. *et al.* Decellularized swine dental pulp as a bioscaffold for pulp regeneration. **Biomed Research International**, v. 2017, p. 9342714, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/9342714>. Acesso em: 13 out. 2025.
- HUAN, Z.; CHANG, J.; ZHOU, J. Low-temperature fabrication of macroporous scaffolds through foaming and hydration of tricalcium silicate paste and their bioactivity. **Journal of Materials Science**, v. 45, p. 3200-3207, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10853-009-4026-2>. Acesso em: 13 out. 2025.
- KANG, H. J. *et al.* Injectable human hair keratin-fibrinogen hydrogels for engineering 3D microenvironments to accelerate oral tissue regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13269, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13269>. Acesso em: 13 out. 2025.
- KIM, J. Y. *et al.* Regeneration of dental-pulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing. **Tissue Engineering Part A**, v. 16, n. 10, p. 3023-31, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20486799/>. Acesso em: 13 out. 2025.
- KOEDAM, J. A.; SMINK, J. J.; VAN BUUL-OFFERS, S. C. Glucocorticoids inhibit vascular endothelial growth factor expression in growth plate chondrocytes. **Molecular Endocrinology**, v. 197, n. 1-2, p. 35-44, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431793/>. Acesso em: 23 out. 2025.
- LANGER, R.; VACANTI, J. P. Tissue engineering. **Science**, v. 260, n. 5110, p. 920-926, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493529/>. Acesso em: 23 out. 2025.
- LEE, W. *et al.* Performance of electrospun poly (ϵ -caprolactone) fiber meshes used with mineral trioxide aggregates in a pulp capping procedure. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 8, p.

2986-2995, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542886/>. Acesso em: 23 out. 2025.

LI, F. *et al.* Porous chitosan bilayer membrane containing TGF- β 1 loaded microspheres for pulp capping and reparative dentin formation in a dog model. **Dental Materials**, v. 30, n. 2, p. 172-181, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332410/>. Acesso em: 13 out. 2025.

LIN, H. P. *et al.* Controlled release of lovastatin from poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for direct pulp capping in rat teeth. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 5473-85, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5546772/>. Acesso em: 11 out. 2025.

LITVINOV, R. I.; WEISEL, J. W. Fibrin mechanical properties and their structural origins. **Matrix Biology**, v. 60, p. 110-123, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27553509/>. Acesso em: 11 out. 2025.

LIU, Q. *et al.* Demineralized bone matrix used for direct pulp capping in rats. **PloS One**, v. 12, n. 3, p. e0172693, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253279/>. Acesso em: 11 out. 2025.

LUO, J. C. *et al.* Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs. **European Journal of Pharmacology**, v. 485, n. 1-3, p. 275-281, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14757151/>. Acesso em: 11 out. 2025.

MANGIONE, F. *et al.* Implanted dental pulp cells fail to induce regeneration in partial pulpotomies. **Journal of Dental Research**, v. 96, n. 12, p. 1406-1413, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796952/>. Acesso em: 23 out. 2025.

MANSOORIFAR, A. *et al.* Embedding cells within nanoscale, rapidly mineralizing hydrogels: a new paradigm to engineer cell-laden bone-like tissue. **Journal of Structural Biology**, v. 212, n. 3, p. 107636, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039511/>. Acesso em: 23 out. 2025.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, p. 1000097, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072/>. Acesso em: 23 out. 2025.

MONTEIRO, N. *et al.* Engineering microvascular networks in LED light-cured cell-laden hydrogels. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 4, n. 7, p. 2563-2570, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435119/>. Acesso em: 15 out. 2025.

MOUSSA, D. G.; APARICIO, C. Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 13, n. 1, p. 58-75, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30376696/>. Acesso em: 15 out. 2025.

NAKASHIMA, M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic proteins (bmp)-2 and -4. **Journal of Dental Research**, v. 73, n. 9, p. 1515-1522, 1994. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00220345940730090601>. Acesso em: 15 out. 2025.

OBEID, M. *et al.* Mesenchymal stem cells promote hard-tissue repair after direct pulp capping. **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 5, p. 626-631, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611380/>. Acesso em: 15 out. 2025.

OBURO, F. O. *et al.* Evaluation of Biodentine® and Calcium Hydroxide in the Formation of Dentin Bridge in Deep Carious Lesions. **West African Journal of Medicine**, v. 41, n. 9, p. 927-936, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39862396/>. Acesso em: 15 out. 2025.

OKAMOTO, M. *et al.* Performance of a biodegradable composite with hydroxyapatite as a scaffold in pulp tissue repair. **Polymers**, v. 12, n. 4, p. 937, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316615/>. Acesso em: 15 out. 2025.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, p. 210, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 15 out. 2025.

PRATI, C.; GANDOLFI, M. G. Calcium silicate bioactive cements: Biological perspectives and clinical applications. **Dental Materials**, v. 31, n. 4, p. 351-370, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662204/>. Acesso em: 15 out. 2025.

QURESHI, A. *et al.* Recent advances in pulp capping materials: an overview. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 8, n. 1, p. 316, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3939574/>. Acesso em: 23 out. 2025.

RAHMAN, S. U. *et al.* Nanoscale and macroscale scaffolds with controlled-release polymeric systems for dental craniomaxillofacial tissue engineering. **Materials**, v. 11, n. 8, p. 1478, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/11/8/1478>. Acesso em: 23 out. 2025.

RICKETTS, D. *et al.* Operative caries management in adults and children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p. CD003808, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543523/>. Acesso em: 23 out. 2025.

ROSA, W. L O. *et al.* Could the application of bioactive molecules improve vital pulp therapy success? A systematic review. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 105, n. 3, p. 941-956, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998031/>. Acesso em: 11 out. 2025.

ROUSE, J. G.; DYKE, M. E. V. A review of keratin-based biomaterials for biomedical applications. **Materials**, v. 3, n. 2, p. 999-1014, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5513517/>. Acesso em: 23 out. 2025.

RUTHERFORD, B. *et al.* Transdental stimulation of reparative dentine formation by osteogenic protein-1 in monkeys. **Archives of Oral Biology**, v. 40, n. 7, p. 681-683, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7575242/>. Acesso em: 23 out. 2025.

SALEHI, S. *et al.* Dentin matrix components extracted with phosphoric acid enhance cell proliferation and mineralization. **Dental Materials**, v. 32, n. 3, p. 334-342, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777093/>. Acesso em: 23 out. 2025.

SCHÜNEMANN, H. *et al.* GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. **The GRADE Working Group**. Updated October 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/>. Acesso em: 23 out. 2025.

SEDEK, E. M. *et al.* Histological evaluation of the regenerative potential of a novel photocrosslinkable gelatin-treated dentin matrix hydrogel in direct pulp capping: an animal study. **BMC Oral Health**, v. 24, p. 114, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38243218/>. Acesso em: 23 out. 2025.

SMITH, A. J. *et al.* Dentine as a bioactive extracellular matrix. **Archives of Oral Biology**, v. 57, n. 2, p. 109-121, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855856/>. Acesso em: 15 out. 2025.

SUBBIAH, R.; GULDBERG, R. E. Materials Science and Design Principles of Growth Factor Delivery Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. **Advanced Healthcare Materials**, v. 8, n. 1, p. e1801000, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398700/>. Acesso em: 15 out. 2025.

TIAN, S. *et al.* Concentrated Growth Factor Promotes Dental Pulp Cells Proliferation and Mineralization and Facilitates Recovery of Dental Pulp Tissue. **Medical Science Monitor**, v. 25, p. 10016-28, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877561/>. Acesso em: 23 out. 2025.

TOLEDO, R. *et al.* Calcium hydroxide and iodoform on endodontic treatment of immature teeth. **International Journal of Dentistry**, v. 9, n. 1, p. 28-37, 2010. Disponível em: http://revodontobvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1806-146X2010000100006&lng=en&nrm=iso&tlang=en. Acesso em: 12 out. 2025.

TSIANAKAS, A. *et al.* Induction of an anti-inflammatory human monocyte subtype is a unique property of glucocorticoids, but can be modified by IL-6 and IL-10. **Immunobiology**, v. 217, n. 3, p. 329-335, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154546/>. Acesso em: 12 out. 2025.

VANDOOREN, J.; VAN DEN STEEN, P. E.; OPDENAKKER, G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 48, n. 3, p. 222-272, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547785/>. Acesso em: 12 out. 2025.

VELASCO, S. R. M. *et al.* Dental caries spectrum profile in Brazilian public school children and adolescents. **Brazilian Oral Research**, v. 35, p. e067, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bor/a/FqTbntvd6pRyTvWZqknsGzP/?lang=en>. Acesso em: 12 out. 2025.

WANG, L. *et al.* Notoginsenoside R1 functionalized gelatin hydrogels to promote reparative dentinogenesis. **Acta Biomaterialia**, v. 122, p. 160-71, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348063/>. Acesso em: 23 out. 2025.

WANG, M.; DUAN, B. Nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering: design, fabrication, surface modification and sustained release of growth factor. **MRS Online Proceedings Library**, v. 1301, p. 99–110, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1557/opl.2011.470>. Acesso em: 23 out. 2025.

WHITEHOUSE, L. L. *et al.* Bioactive molecules for regenerative pulp capping. **eCells and Materials Journal**, v. 42, p. 415-437, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842279/>. Acesso em: 12 out. 2025.

XIA, L. *et al.* Enhanced dentin-like mineralized tissue formation by AdShh-transfected human dental pulp cells and porous calcium phosphate cement. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e73904, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23675415/>. Acesso em: 12 out. 2025.

XU, R. *et al.* Enhancing effects of immobilized chondroitin sulfate on odontogenic differentiation of dental pulp stem cells and reparative dentin formation. **Journal of Endodontics**, v. 49, n. 8, p. 852-860.e3, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37150292/>. Acesso em: 12 out. 2025.

YAN, W. *et al.* Anti-Inflammatory and Mineralization Effects of an ASP/PLGA-ASP/ACP/PLLA-PLGA Composite Membrane as a Dental Pulp Capping Agent. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 13, n. 3, p. 106, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997444/>. Acesso em: 23 out. 2025.

ZACHMAN, A. L. *et al.* Pro-angiogenic and anti-inflammatory regulation by functional peptides loaded in polymeric scaffolds for soft tissue regeneration. **Tissue Engineering Part A**, v. 19, n. 3-4, p. 437-447, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22953721/>. Acesso em: 11 out. 2025.

ZHU, N. *et al.* Silver-Doped Bioactive Glass/Chitosan Hydrogel with Potential Application in Dental Pulp Repair. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 5, n. 9, p. 4624-33, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448835/>. Acesso em: 11 out. 2025.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Search Terms Specific for Each Database and Truncations

Eletronic Database	Search strategy used	Itens found (included/ found)
Keywords	<p>Demineralized Dentin Matrix; Dental Pulp Capping; Scaffold; Hydrogels.</p> <p>"Dental Pulp Capping"[Mesh] = "Capping, Dental Pulp" OR "Capping, Pulp" OR "Pulp Capping" OR "Pulp Capping, Dental" OR "Cappings, Pulp" OR "Pulp Cappings" OR "Cappings, Dental Pulp" OR "Dental Pulp Cappings" OR "Pulp Cappings, Dental"</p> <p>"Hydrogels"[Mesh] = "Hydrogel" OR "In Situ Hydrogels" OR "In Situ Hydrogel" OR "Hydrogel, In Situ" OR "Patterned Hydrogels" OR "Patterned Hydrogel" OR "Hydrogel, Patterned"</p>	
PubMed	((((((("Dental Pulp Capping"[Mesh]) OR "Capping, Dental Pulp") OR "Capping, Pulp") OR "Pulp Capping") OR "Pulp Capping, Dental") OR "Cappings, Pulp") OR "Pulp Cappings") OR "Cappings, Dental Pulp") OR "Dental Pulp Cappings") OR "Pulp Cappings, Dental") AND ("Demineralized Dentin Matrix" OR "Scaffold" OR (((("Hydrogels"[Mesh]) OR "Hydrogel") OR "In Situ Hydrogels") OR "In Situ Hydrogel") OR "Hydrogel, In Situ") OR "Patterned Hydrogels") OR "Patterned Hydrogel") OR "Hydrogel, Patterned")	69
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Dental Pulp Capping" OR "Capping, Dental Pulp" OR "Capping, Pulp" OR "Pulp Capping" OR "Pulp Capping, Dental" OR "Cappings, Pulp" OR "Pulp Cappings" OR "Cappings, Dental Pulp" OR "Dental Pulp Cappings" OR "Pulp Cappings, Dental") AND TITLE-ABS-KEY ("Demineralized Dentin Matrix" OR "Scaffold" OR "Hydrogels" OR "Hydrogel" OR "In Situ Hydrogels" OR "In Situ Hydrogel" OR "Hydrogel, In Situ" OR "Patterned Hydrogels" OR "Patterned Hydrogel" OR "Hydrogel, Patterned")	83
Embase	("Dental Pulp Capping" OR "Capping, Dental Pulp" OR "Capping, Pulp" OR "Pulp Capping" OR "Pulp Capping, Dental" OR "Cappings, Pulp" OR "Pulp Cappings" OR "Cappings, Dental Pulp" OR "Dental Pulp Cappings" OR "Pulp Cappings, Dental") AND	53

	(“Demineralized Dentin Matrix” OR “Scaffold” OR "Hydrogels" OR “Hydrogel” OR “In Situ Hydrogels” OR “In Situ Hydrogel” OR “Hydrogel, In Situ” OR “Patterned Hydrogels” OR “Patterned Hydrogel” OR “Hydrogel, Patterned”)	
Web of Science	TÓPICO: (((((((("Dental Pulp Capping") OR “Capping, Dental Pulp”) OR “Capping, Pulp”) OR “Pulp Capping”) OR “Pulp Capping, Dental”) OR “Cappings, Pulp”) OR “Pulp Cappings”) OR “Cappings, Dental Pulp”) OR “Dental Pulp Cappings”) OR “Pulp Cappings, Dental”) AND (“Demineralized Dentin Matrix” OR “Scaffold” OR (((((("Hydrogels") OR “Hydrogel”) OR “In Situ Hydrogels”)) OR “In Situ Hydrogel”) OR “Hydrogel, In Situ”) OR “Patterned Hydrogels”) OR “Patterned Hydrogel”) OR “Hydrogel, Patterned”)))	60
COCHRANE	ID Search Hits #1 "Dental Pulp Capping" OR “Capping, Dental Pulp” OR “Capping, Pulp” OR “Pulp Capping” OR “Pulp Capping, Dental” OR “Cappings, Pulp” OR “Pulp Cappings” OR “Cappings, Dental Pulp” OR “Dental Pulp Cappings” OR “Pulp Cappings, Dental”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #2 “Demineralized Dentin Matrix” OR “Scaffold” OR “Hydrogels” OR “Hydrogel” OR “In Situ Hydrogels” OR “In Situ Hydrogel” OR “Hydrogel, In Situ” OR “Patterned Hydrogels” OR “Patterned Hydrogel” OR “Hydrogel, Patterned”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 #1 AND #2	4
LIVIVO	("Dental Pulp Capping" OR “Capping, Dental Pulp” OR “Capping, Pulp” OR “Pulp Capping” OR “Pulp Capping, Dental” OR “Cappings, Pulp” OR “Pulp Cappings” OR “Cappings, Dental Pulp” OR “Dental Pulp Cappings” OR “Pulp Cappings, Dental”) AND (“Demineralized Dentin Matrix” OR “Scaffold” OR "Hydrogels" OR “Hydrogel” OR “In Situ Hydrogels” OR “In Situ Hydrogel” OR “Hydrogel, In Situ” OR “Patterned Hydrogels” OR “Patterned Hydrogel” OR “Hydrogel, Patterned”)	195
LILACS	(tw:(“Dental Pulp Capping” OR “Capping, Dental Pulp” OR “Capping, Pulp” OR “Pulp Capping” OR “Pulp Capping, Dental” OR “Cappings, Pulp” OR “Pulp Cappings” OR “Cappings, Dental Pulp” OR “Dental Pulp Cappings” OR “Pulp Cappings, Dental”)) AND (tw:(“Demineralized Dentin Matrix” OR “Scaffold” OR “Hydrogels” OR “Hydrogel” OR “In Situ Hydrogels” OR “In Situ Hydrogel” OR “Hydrogel, In Situ” OR “Patterned Hydrogels” OR “Patterned Hydrogel” OR “Hydrogel, Patterned”)))	0

	Hydrogel" OR "Hydrogel, In Situ" OR "Patterned Hydrogels" OR "Patterned Hydrogel" OR "Hydrogel, Patterned"))	
<i>Grey literature</i>		
Google Scholar	Search #1. allintitle: "Dental Pulp Capping" Search #2. allintitle: "Demineralized Dentin Matrix" OR "Scaffold" OR "Hydrogels"	110