

## **Remoção seletiva de tecido cariado e suas implicações biológicas**

Isabel Garcia Pötter<sup>1</sup>, Gabriel Ferreira Nicoloso<sup>1</sup> e Luciano Casagrande<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Autor correspondente: Luciano Casagrande

Endereço: Ramiro Barcelos 2492, Porto Alegre, RS

Fone: (51)33085493

Email: [luciano.casagrande@ufrgs.br](mailto:luciano.casagrande@ufrgs.br)

### *Resumo*

A remoção seletiva de tecido cariado (RSTC) apresenta-se como uma alternativa biológica e conservadora para o tratamento de lesões cariosas profundas em dentina. O ganho principal com o uso dessa técnica está na possibilidade de se evitar a exposição pulpar, tornando o procedimento restaurador mais simplificado, com melhor prognóstico e longevidade de tratamento. Estudos prévios demonstraram o sucesso clínico e radiográfico do uso desta técnica. Porém, questionamentos em relação à manutenção de microorganismos na cavidade e efeitos de materiais sobre o tecido remanescente e desempenho das restaurações, ainda geram dúvidas. Esta revisão de literatura aborda as moléculas bioativas e a sinalização celular envolvidas na formação e reparo do complexo dentino-pulpar; assim como a contribuição dos materiais para a regeneração do mesmo. Foi observado que a técnica de RSTC em lesões cariosas profundas em dentina, do ponto de vista biológico, é segura e efetiva. A continuação de pesquisas para aprimorar e conectar os conhecimentos da área básica com a prática clínica, sustentando e viabilizando uma odontologia mais biológica é necessária.

*Palavras-chaves:* RSTC, Odontologia biológica, Mínima intervenção, Tratamento conservador, Exposição pulpar.

## *Sumário*

1. Introdução.....	4
2. Moléculas bioativas e a sinalização celular: da formação ao reparo do complexo dentino-pulpar.....	5
3. Produtos bacterianos e reações pulpares.....	5
4. Processos de reparação do complexo dentino-pulpar: a formação de dentina reacional e reparadora.....	7
5. Contribuição dos biomateriais para a regeneração do complexo dentino-pulpar.....	8
6. Considerações Finais.....	11
7. Referências Bibliográficas.....	12

## *Introdução*

Evitar o sobre tratamento de lesões cariosas é um dos objetivos da filosofia de mínima intervenção [1]. A técnica da remoção seletiva de tecido cariado (RSTC) preconiza que o tecido cariado não remineralizável (infectado) seja removido e uma porção de dentina desmineralizada (contaminada) seja mantida na parede pulpar da cavidade. [2].

Segundo revisões sistemáticas recentes, o maior benefício em manter o tecido contaminado na parede pulpar de uma cavidade profunda é reduzir o risco de exposição pulpar [3,4] tornando a reabilitação dental mais simplificada, uma vez que não necessita de terapia endodôntica. O sucesso clínico e radiográfico da RSTC é demonstrado tanto para dentes decíduos [5,6] quanto permanentes [7].

Apesar das altas taxas de sucesso clínico, a técnica da RSTC é alvo de alguns questionamentos. O primeiro deles é relativo à viabilidade dos microorganismos mantidos na cavidade. Alguns estudos têm demonstrado a redução no número de microrganismos e a inativação de lesões cariosas sob as restaurações em avaliações realizadas após 3 a 12 meses da primeira intervenção [8,9,10]. Além disso, já foi demonstrado que microorganismos são encontrados mesmo quando do uso da técnica de remoção total de tecido cariado [11].

A segunda dúvida em relação à RSTC questiona o efeito do material forrador sobre o tecido cariado remanescente e o seu potencial de gerar estímulo sobre o complexo pulpar. Os estudos clínicos disponíveis demonstraram que o material utilizado sobre a dentina desmineralizada não exerce um papel significativo na inativação das lesões cariosas sob as restaurações [12,13,14,15,16,17]. Materiais como o cimento de hidróxido de cálcio, o cimento de óxido de zinco e eugenol, o cimento de ionômero de vidro e, até mesmo, os sistemas adesivos foram utilizados como forradores do tecido cariado e demonstraram bons resultados clínicos e radiográficos [18,19,20,21,22,8,23,24]. Da mesma forma, a resposta do complexo dentino-pulpar foi favorável quando materiais inertes, como a gutapercha e a cera, foram aplicados sobre o tecido cariado remanescente [9]. Estes estudos sugerem que o componente crítico da técnica é a qualidade do selamento marginal, e conseqüentemente, o bloqueio do acesso de nutrientes que mantenham a atividade metabólica e a acidogenicidade de bactérias remanescentes.

Mais recentemente, o desempenho da restauração sobre o substrato amolecido (dentina contaminada) tem ganhado atenção dos pesquisadores. Um estudo *in vitro* especulou que uma camada de dentina menos mineralizada sob a restauração de resina composta poderia favorecer a ocorrência de fraturas destas restaurações, sendo tal fato devido à deflexão da resina sob carga mastigatória e estando sustentada por uma dentina mais macia [25]. Contudo, é preciso cautela na interpretação desse resultado, uma vez que o mesmo não considera a resposta do complexo dentino-pulpar no aumento da dureza desse tecido cariado remanescente ao longo do tempo.

A viabilidade clínica que hoje nos permite executar restaurações com mínimo desgaste, removendo seletivamente o tecido cariado, encontra respaldo nas interações biológicas que ocorrem no complexo dentino-pulpar e são moduladas por uma grande variedade de proteínas e mediadores químicos, envolvidos nos processos de sinalização celular. A resposta biológica do complexo dentino-pulpar frente a lesões cariosas e as interações com os materiais odontológicos sob as perspectivas moleculares e celulares serão discutidas a seguir.

### *Moléculas bioativas e a sinalização celular: da formação ao reparo do complexo dentino-pulpar*

O desenvolvimento dentário envolve a interação entre células ecto-mesenquimais da crista neural e de células derivadas do ectoderma. Os tecidos que constituirão o órgão dental continuarão a se desenvolver em diversos estágios, culminando com a diferenciação morfológica e funcional. O processo que conduz o desenvolvimento e diferenciação do germe dental é complexo e determinado por uma série de sinais moleculares.

Os fatores de crescimento, moléculas bioativas ou fatores morfogênicos são proteínas que se ligam a receptores específicos da membrana celular, geralmente associados aos canais de íon, Proteína G, ou enzimas; desencadeando uma série de reações que modulam de forma coordenada a atividade celular. Essas macromoléculas proteicas, presentes na matriz extracelular, exercem o papel de “apresentadores”, permitindo a troca de informações entre as células, podendo atuar na diferenciação de uma célula-alvo, estimulando ou inibindo alguma resposta celular, dependendo do estímulo recebido. A maioria desses fatores atua em concentrações muito baixas, porém, suficientes para induzir mudanças na expressão gênica [26].

A dentina primária é secretada por odontoblastos, células pós-mitóticas originadas da papila dental. Foi demonstrado que os fatores de crescimento tipo-insulina (IGFs), presentes na dentina, estimulam a polarização citológica, mas não a diferenciação odontoblástica. Isto implica que as mudanças morfológicas, observadas na diferenciação odontoblástica, podem estar separadas da função secretória celular. Estudos observaram que a expressão de proteína óssea morfogenética-2 (BMP-2), membro da superfamília do fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), inicialmente identificados como reguladores da formação de cartilagem e tecido ósseo, está aumentada durante o processo terminal de diferenciação de odontoblastos [27]. Ainda, a utilização de proteínas humanas recombinantes (rhBMP-2, rhBMP-7) demonstrou induzir a dentinogênese em modelos pré-clínicos [28,29,30].

Após a formação completa da dentina primária, os odontoblastos continuarão a secretar matriz mineral sob a forma de dentina secundária, porém em uma velocidade muito menor. A redução na atividade celular é refletida na aparência morfológica dos odontoblastos, que inclui o encurtamento do corpo celular e a diminuição no número de organelas celulares responsáveis pela atividade secretória [31]. Dessa forma, as células entram em um estágio de “repouso” e a formação de dentina secundária corresponde ao grau de atividade basal dos odontoblastos [32].

Curiosamente, os mesmos fatores de crescimento que desempenham um papel importante durante a dentinogênese, determinando a diferenciação celular e a secreção de matriz extracelular mineralizada, participam em processos patológicos e de defesa, atuando na resposta e no reparo do complexo dentino-pulpar frente às injúrias física, química e microbiológica, causadas por trauma, materiais odontológicos ou lesões cariosas, respectivamente.

### *Produtos bacterianos e reações pulpares*

A polpa dental é um tecido conjuntivo enclausurado dentro de paredes dentinárias inextensíveis. Algumas situações específicas como, por exemplo, traumatismos alvéolo-dentais e lesões cariosas, promovem um aumento da densidade vascular e, conseqüentemente, da pressão intersticial pulpar. As células endoteliais lesadas liberam fatores quimiotáticos e moléculas sinalizadoras para iniciar o processo

inflamatório, além de moléculas de adesão, necessárias para o recrutamento de células progenitoras e inflamatórias, que são fundamentais para iniciar o processo de reparo [33,34].

Foi sugerido que a injúria endotelial está envolvida no recrutamento de células do tipo odontoblasto no sítio pulpar lesado [35].

Sabe-se que o fator de crescimento vascular endotelial (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) é o regulador mais importante na neovascularização, tanto fisiológica quanto patológica, pois estimula as células endoteliais na migração, sobrevivência, formação de túbulos e na regulação da permeabilidade vascular, que é considerada importante para o início da angiogênese [36,37,38,39]. No entanto, o desenvolvimento de novos capilares e de exsudato inflamatório durante o mecanismo de defesa do tecido pulpar pode levar a danos irreversíveis à polpa pela dificuldade de liberação da pressão interna [40]. A presença de bactérias cariogênicas no tecido pulpar e, principalmente, de suas toxinas, têm sido apontadas como a causa mais comum de pulpites [41].

Estudos têm demonstrado a influência de lipopolissacarídeos (LPS) produzidos por bactérias Gram-negativas e do ácido lipoteicoico (LTA), produzido por bactérias Gram-positivas, na expressão de VEGF [42,43]. Na presença de sacarose, bactérias Gram-positivas produzem grandes quantidades de LTA [44], uma molécula com propriedades anfífilas (hidrofílica e lipofílica) ancorada à parede celular bacteriana e associada à inflamação [45]. Bactérias Gram-negativas foram encontradas tanto em dentes com lesão de cárie em dentina e sintomas de pulpite reversível [46,47], como em dentes com cárie profunda e / ou exposição pulpar e sintomas de pulpite irreversível [48].

Em contraste com o LTA encontrado em bactérias Gram-positivas, a parede celular de bactérias Gram-negativas contém LPS. O componente hidrofóbico (lipídio A) determina as propriedades dessa endotoxina, tais como toxicidade, pirogenicidade e ativação de macrófagos [49]. Já foi estabelecido que o LPS produzido por *Escherichia coli* e *Prevotella intermedia* induz a expressão de VEGF mRNA [50].

Em um estudo utilizando cultura de células pulpares, foi observado um aumento na expressão de VEGF em odontoblastos e macrófagos em resposta ao estímulo de LPS. No entanto, isso não foi observado para células indiferenciadas da polpa e fibroblastos. Portanto, parece que a capacidade de responder a estímulos do LPS e assim aumentar a expressão do VEGF não é uma resposta geral de todas as células pulpares, mas sim uma resposta específica para determinadas células [51].

Foi demonstrado, em cultura de células da polpa, que a liberação de LTA induz o aumento da expressão VEGF em macrófagos, células tipo-odontoblásticas e células indiferenciadas. Estas observações sugerem que o LTA produzido por bactérias Gram-positivas pode ter um papel direto no aumento da neovascularização observada nos sítios injuriados. No entanto, o LTA não induziu a expressão do VEGF em fibroblastos [43].

A partir dessas informações, fica claro o papel de moléculas bioativas e fatores de crescimento na sinalização e evolução de processos inflamatórios da polpa dental. Contudo, muitas vezes, é difícil precisar qual o grau de injúria capaz de causar um dano reversível ou irreversível ao tecido pulpar. E mais, qual é a real capacidade de reparo do tecido pulpar do elemento dental acometido. Frente a essas considerações e questionamentos, o que tem sido tradicionalmente utilizado para a terapia de dentes acometidos com lesões cariosas profundas é a associação de critérios de diagnósticos como história de dor/sensibilidade e sinais clínicos e radiográficos com o objetivo de, além do diagnóstico, prover o

prognóstico do caso e, sempre que possível e indicado, optar por terapias mais biológicas e menos invasivas.

*Processos de reparação do complexo dentino-pulpar: a formação de dentina reacional e reparadora*

Recentes progressos no entendimento dos eventos moleculares e celulares envolvidos durante o desenvolvimento dentário e de como eles podem interagir durante o reparo do tecido injuriado têm oportunizado a exploração de novas estratégias de terapias pulpare cada vez mais conservadoras.

Existem muitas similaridades entre os fatores de crescimento envolvidos na dentinogênese e os fatores que regulam a formação de dentina reacional e reparadora. O complexo dentino-pulpar é reconhecido por sua alta capacidade de reparação onde, mesmo após sua completa formação, mantém a capacidade de responder aos mais variados estímulos [29,52,53,54]. A vitalidade pulpar após injúria está na dependência da atividade celular e dos processos de sinalização. Assim, a formação da barreira mineralizada em locais de exposição pulpar após o capeamento direto ou em casos de pulpotomia, são exemplos clássicos do potencial de reparação da polpa dentária [55].

A dentina é um tecido conjuntivo mineralizado composto, basicamente, por cristais de hidroxiapatita, água e matéria orgânica. Aproximadamente, 90% do componente orgânico é constituído por colágeno do tipo I [56]. Os 10% restantes da matriz orgânica extracelular é composta por proteínas não colagenosas e proteoglicanos. Diversas proteínas não colagenosas e fatores de crescimento foram identificados na matriz dentinária, entre eles o TGF $\beta$  (Fator de Crescimento de Transformador), BMP (Proteína Óssea Morfogenética), FGF (Fator de Crescimento de Fibroblasto), IGF (Fator de Crescimento tipo Insulina), PDGF (Fator de Crescimento Plaquetário) e VEGF (Fator de Crescimento Vascular Endotelial), que são incorporados durante o processo de odontogênese e permanecem “fossilizados” na dentina, porém capazes de estimular resposta tecidual após serem mobilizados [57,58,59]. Duas proteínas não colagenosas em especial, a DSPP (dentin sialophosphoprotein) e a DSP (dentin sialoprotein), inicialmente identificadas nos tecidos dentais, desempenham um papel importante na nucleação dos cristais de hidroxiapatita, estando relacionadas tanto no processo de mineralização da matriz dentinária assim como nos eventos de remineralização [60]. Dessa forma, uma vez liberadas, essas moléculas podem desempenhar papel chave na sinalização de eventos, como a formação da dentina terciária e reparo do complexo dentino-pulpar [53].

Conforme comentado anteriormente, os odontoblastos são células terminais especializadas responsáveis pela secreção de dentina primária e envolvidos no processo de reparo. Sob injúria de média intensidade, essas células aumentam sua atividade secretora, produzindo matriz mineralizada. Este processo está na dependência da manutenção de uma população de células viáveis próximas ao sítio de injúria, tendo como consequência a deposição de matriz mineral e o aumento da distância entre a lesão cariada e o tecido pulpar, como é verificado no acompanhamento radiográfico de dentes com lesões cariosas profundas que foram submetidos à técnica de capeamento pulpar indireto. Essa barreira promove a proteção do tecido pulpar com a manutenção da característica tubular da dentina, uma vez que houve a manutenção de células odontoblásticas “originais” próximo à zona de desmineralização e fornece substrato remanescente para os procedimentos restauradores [61].

Com o aumento da severidade da injúria, os odontoblastos da camada subjacente à lesão cariiosa sucumbem e, prevalecendo condições favoráveis de vitalidade pulpar, uma nova geração de células indiferenciadas começa a atuar no processo de reparo. Populações de células-tronco foram identificadas na polpa de dentes decíduos e permanentes [62,63]. A partir do estímulo bacteriano essas células proliferam [64], iniciam uma cascata de diferenciação em células tipo-odontoblasto e passam a secretar matriz dentinária. Estudos recentes demonstraram que células-tronco não residentes na polpa também participam do reparo [65], as moléculas SDF-1 e CXCR-4 expressas durante a inflamação recrutam células da circulação periférica para o tecido pulpar [66]. A matriz mineralizada formada a partir de uma nova população de células implica na descontinuidade da estrutura tubular dentinária original, reduzindo a permeabilidade.

A permeabilidade dentinária tem sido descrita como o fator mais importante para determinar as reações da polpa frente à cárie, preparos cavitários e outras injúrias [61]. A difusão e capilaridade dentinária pode permitir que as substâncias tóxicas provenientes de materiais restauradores possam atingir a polpa através dos túbulos, agindo como irritantes se a sua concentração atingir um limiar inflamatório. Essa situação depende, em parte, da capacidade de remoção das toxinas via circulação pulpar [67]. Assim, a permeabilidade dentinária resultante da remoção de uma lesão cariiosa pode ser muito importante sob a perspectiva clínica de manutenção da vitalidade pulpar.

O conhecimento gerado por pesquisas na área da cariologia demonstraram que a velocidade de progressão da lesão cariiosa é lenta, o que permite a redução da permeabilidade dentinária basicamente através de três mecanismos: deposição de dentina peritubular, precipitação intratubular de cristais e formação de reacionário menos permeável, ou seja, deposição de dentina à custa da câmara pulpar. Essa informação é extremamente útil na abordagem terapêutica de lesões cariosas ativas situadas em dentina profunda.

A opção pela remoção completa do tecido cariado em lesões profundas na tentativa de eliminar a dentina infectada e contaminada produz um remanescente mais permeável e susceptível à ação de agentes nocivos como, por exemplo, os monômeros residuais provenientes da polimerização incompleta de sistemas adesivos e resinas compostas [68]. Essa condição aumenta a possibilidade de lesão tecidual subjacente com repercussões clínicas que podem ir desde a sensibilidade pós-operatória temporária até mesmo a necrose pulpar. Tem sido sugerido, há algum tempo, que o tratamento cirúrgico-restaurador realizado em dentes vitais deve ter como objetivo primordial a redução da permeabilidade dentinária, como ocorre no mecanismo reparador do complexo dentina-polpa em resposta à lesão de cárie [61].

#### *Contribuição dos biomateriais para a regeneração do complexo dentino-pulpar*

O entendimento das interações entre os materiais odontológicos com as estruturas dentais é importante não apenas em relação à biocompatibilidade e propriedades físico-químicas, mas também sob a perspectiva do potencial dos biomateriais em modular as respostas do complexo dentino-pulpar. Esta relação pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo a composição química, o índice de degradação do material e a forma que o tecido responde a esses agentes [69].

Os métodos utilizados ao longo dos anos para avaliar a biocompatibilidade dos materiais dentários foram revistos recentemente. Os ensaios tradicionais de toxicidade e sobrevivência celular estão

sendo complementados por estudos mais específicos sobre o efeito dos materiais nas atividades celulares e reações teciduais [70,71]. Tem sido sugerido que a solubilização de proteínas da dentina quando exposta a certos materiais, como o ácido fosfórico [72] e os materiais forradores (Ca(OH)<sub>2</sub> e MTA) [73] solubilizam fatores de crescimento fossilizados na dentina que modulam a expressão gênica de células indiferenciadas. Especula-se que a formação da barreira dentinária em exposições pulpares está sob a influência dessa modulação e sinalização celular [74]. Dessa forma, as investigações estão focando sua atenção no entendimento de como os materiais podem contribuir para a reparação e regeneração dos tecidos dentais.

A estrutura tubular confere à dentina uma permeabilidade significativa [75] de forma que a difusão de produtos da degradação da matriz dentinária, em consequência da desmineralização ocasionada por lesão de cárie, agentes condicionadores dentinários e materiais capeadores, induz uma sequência de eventos celulares envolvendo, desde o aumento da atividade secretória de matriz mineralizada pelos odontoblastos, até a proliferação, migração e diferenciação de células-tronco pulpares [76,77,78]. Fato este observado clínica e radiograficamente pela deposição de dentina terciária reacional sob sítios de injúria de intensidade moderada e formação da barreira dentinária em locais de exposição pulpar [79].

Apesar dos estudos de acompanhamento clínico e radiográfico demonstrarem não haver diferença entre diferentes materiais utilizados sobre a dentina desmineralizada na técnica de RSTC [8,12,17,80], o hidróxido de cálcio tem sido referendado como o material de eleição pela ação bactericida/bacteriostática e neutralizadora do pH ácido do meio. Pesquisas com ensaios microbiológicos têm demonstrado declínio no número de bactérias, bem como a observação de uma dentina cariada remanescente com aparência mais seca, brilhante, endurecida e com coloração escura, características de uma lesão remineralizada [9,10].

Curiosamente, mesmo na ausência do contato direto do material com o tecido pulpar, alguns materiais são capazes de modificar o meio extracelular e modular a atividade celular. Esse potencial está relacionado com a capacidade que o material tem de mobilizar moléculas bioativas da dentina através de suas características ácidas, básicas ou habilidade queladora [56]. De acordo com a literatura, materiais forradores como o hidróxido de cálcio e o mineral tri-óxido agregado (MTA), produzem um meio alcalino sobre o tecido ao qual são aplicados [81,82], produzindo leve solubilização da dentina, com liberação de fatores de crescimento enclausurados no tecido e que servem de estímulo para a diferenciação das células-tronco no interior do tecido pulpar.

Tradicionalmente, o hidróxido de cálcio vem sendo indicado como o medicamento de escolha para recobrir polpas expostas e induzir o processo de cicatrização devido sua alta alcalinidade (pH 11-12), onde a fosfatase alcalina é ativada levando à liberação de fosfatos inorgânicos, seguido da precipitação de fosfato de cálcio [83,84]. Quando colocado em contato direto com o tecido pulpar (capeador), o hidróxido de cálcio promove desnaturação proteica superficial. Reagindo com o gás carbônico do tecido, ocorre precipitação de granulações superficiais grosseiras de carbonato de cálcio. Essas granulações estimulam o tecido pulpar a depositarem granulações mais finas e mais profundas de sais de cálcio [85]. Posteriormente, observa-se um processo inflamatório moderado instalado, seguido de migração e proliferação de células pulpares para a zona adjacente à área de contato do material. Depois de quatro

dias, já se observa focos de mineralização que coalescem até formarem uma calcificação homogênea em contato com tecido vital. Em um mês, este tecido forma uma barreira mineralizada, com a parte interna semelhante à pré-dentina, inclusive com a presença de células adjacentes. Após três meses, o tecido já tem características dentinóides, com lóbulos irregulares e novos odontoblastos margeando-o [86].

É importante ressaltar que as interações de materiais odontológicos com o complexo dentino-pulpar podem desencadear uma série de efeitos físico-químicos e biológicos que, dependendo do estado de saúde pulpar, pode modificar drasticamente a resposta tecidual. A utilização do hidróxido de cálcio sobre o tecido pulpar irreversivelmente inflamado exacerba o processo inflamatório resultando, em alguns casos, a reabsorção dentinária interna. Assim, as respostas pulpares não dependem somente do medicamento utilizado, mas da situação inflamatória pulpar [87],

Quando todos os critérios básicos para a utilização de hidróxido de cálcio em pulpotomias são compreendidos e respeitados, criam-se condições para que o potencial de defesa do organismo seja estimulado e um alto sucesso seja alcançado [88].

Além do hidróxido de cálcio, o mineral tri-óxido agregado (MTA) tem sido bastante investigado em relação ao potencial de estimular o reparo do complexo dentino-pulpar [89,90]. Foi sugerido que resposta clínica do complexo dentino-pulpar, quando da utilização MTA é bastante semelhante ao hidróxido de cálcio, uma vez que o principal componente solúvel liberado pelo MTA é justamente o hidróxido de cálcio [91].

O mecanismo de ação desses materiais envolve a dissolução do hidróxido de cálcio e a liberação de íons cálcio e hidroxila, elevando o pH do meio [92]. Esse aumento do pH gera uma necrose superficial localizada sobre o tecido pulpar que estimula o mecanismo de reparo pelo aumento da atividade secretória celular. Recentes estudos têm sugerido que a atividade mineralizadora das células da polpa dental é aumentada com a elevação do pH alcalino em torno de 7.8, e que o aumento da concentração de íons cálcio está associado com o aumento da expressão de osteopontina e proteína óssea morfogenética-2 (BMP-2) por células pulpares humanas em cultura.

Sob análise histológica, o MTA tem apresentado menor resposta inflamatória pulpar e a formação de uma ponte dentinária mais regular quando comparado ao hidróxido de cálcio. Especula-se que uma resposta mais eficiente do MTA seja o resultado da reação lenta de presa, que promove um maior período de tempo para as moléculas bioativas serem solubilizadas e disponibilizadas para a interação celular [69].

Outros materiais também foram identificados com potencial de mobilizar os fatores de crescimento e moléculas bioativas presentes na dentina. A utilização de condicionadores ácidos em restaurações de resinas compostas revolucionou a odontologia restauradora adesiva por proporcionar uma desmineralização dentinária superficial e expor a camada de colágeno, promovendo uma união efetiva entre o material restaurador e a dentina pela formação de uma camada híbrida. Contudo, além de expor a trama de fibras colágenas, os condicionadores ácidos também são capazes de extrair moléculas bioativas da dentina e expô-las às células pulpares [93,94]. Isso demonstra que a utilização desses agentes vai além do efeito micromecânico, propósito ao qual foram desenvolvidos, tendo também um impacto na resposta tecidual através da liberação de moléculas para sinalização celular [95].

Atualmente [96], o uso de sistemas adesivos autocondicionantes tem se tornado mais frequente na prática clínica, tanto pela redução do número de passos clínicos quanto pela redução da sensibilidade pós operatória [97] e redução do déficit hibridizatório que leva à degradação das fibras colágenas pelas metaloproteinases [96]. O potencial ácido desses sistemas em solubilizar os componentes da dentina, como o TGF- $\beta$ , foi demonstrado recentemente [98].

Uma vez que os procedimentos restauradores com resina composta necessitam do condicionamento ácido, seja através do condicionamento ácido prévio ou do sistema adesivo autocondicionante, a solubilização dos fatores de crescimento dentinários ocorre. Assim, o material colocado sobre a dentina estimula uma via de sinalização para o reparo dentinho-pulpar. Especulamos que o tecido contaminado remanescente na cavidade possa servir como um forrador biológico. Isso porque, imediatamente, contempla uma barreira mecânica evitando exposição pulpar e, interessantemente, segue um curso oposto aos demais materiais forradores disponíveis, os quais são degradados ao longo do tempo [99, 100], enquanto o tecido cariado é remineralizado.

#### *Considerações finais*

Atualmente, diante dos conhecimentos proporcionados por pesquisas na área básica sobre a atividade celular e seus mecanismos de sinalização, passamos a compreender, de forma mais aprofundada, tanto os processos fisiológicos de formação do complexo dentino-pulpar, quanto seus mecanismos de defesa e reparo frente a injúrias. Dessa forma, tem sido possível explorar, mais intensamente, as estratégias minimamente intervencionistas, que oportunizam ao organismo a possibilidade de responder e recuperar-se de uma agressão, corroborando com o princípio de “*primun nil nocere*”, ou “primeiro não agredir”.

Nesse contexto, a RSTC apresenta-se como uma alternativa biológica e conservadora para o tratamento de lesões cariosas profundas em dentina. O principal benefício do uso dessa técnica está na possibilidade de se evitar a exposição pulpar, o que torna o procedimento restaurador mais simplificado, além de melhorar o prognóstico e a longevidade do tratamento.

Além disso, conclui-se, a partir do que foi apresentado e discutido, que as repercussões clínicas favoráveis obtidas quando um tecido dentinário contaminado é intencionalmente deixado sob as restaurações, deve-se, em parte, ao controle microbiológico, pela remoção da porção mais contaminada do tecido dentinário e, principalmente, ao balanço biológico estabelecido entre a contaminação dentinária residual e atividade reparadora das células pulpares. Esse reparo tecidual tem sido intensamente demonstrado por recentes pesquisas básicas e clínicas, sugerindo que a técnica de RSTC em lesões cariosas profundas é segura e efetiva.

Portanto, é de grande importância que se continue a aprimorar os conhecimentos da área básica e cada vez mais conectá-los aos conhecimentos da prática clínica, para que a filosofia minimamente invasiva continue se desenvolvendo dentro de uma Odontologia mais biológica.

## *Referências Bibliográficas*

1. Ericson D (2007) The concept of minimally invasive dentistry. *Dent. Update* 34(1):9-10,12-14,17-18.
2. American Academy of Pediatric Dentistry (2009) Guideline on pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Pediatr Dent* 30: 170-174.
3. Ricketts DN et al. (2013) Operative caries management in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* Oxford no. 3 CD003808.
4. Schwendicke F, Dorfer CE, Paris S (2013) Incomplete caries removal: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* Chicago v.92 no.4 p. 306-314.
5. Franzon R, Guimarães LF, Magalhães CE, Haas AN, Araujo FB (2014) Outcomes of one-step incomplete and complete excavation in primary teeth: a 24-month randomized controlled trial. *Caries Res* 48:376–383.
6. Dalpian DM, Ardenghi TM, Demarco FF, Garcia-Godoy F, Araujo FB, Casagrande L (2014) Clinical and radiographic outcomes of partial caries removal restorations performed in primary teeth. *Am J Dent* 27(2):68-72.
7. Maltz M, Alves LS (2013) Incomplete caries removal significantly reduces the risk of pulp exposure and post-operative pulpal symptoms. *J Evid Based Dent Pract* 13(3):120-2.
8. Massara ML, Alves JB, Brandão PR (2002) Atraumatic restorative treatment: clinical, ultrastructural and chemical analysis. *Caries Res* 36(6):430-6.
9. Pinto AS, Araújo FB, Franzon R, Figueiredo MC, Henz S, García-Godoy F, Maltz M (2006) Clinical and microbiological effect of calcium hydroxide protection in indirect pulp capping in primary teeth. *Am J Dent* 19(6):382-6.
10. Lula EC, Almeida LJ Jr, Alves CM, Monteiro-Neto V, Ribeiro CC (2011) Partial caries removal in primary teeth: association of clinical parameters with microbiological status. *Caries Res* 45(3):275-80.
11. Orhan AI et al. (2008) A clinical and microbiological comparative study of deep carious lesion treatment in deciduous and young permanent molars. *Clinical Oral Investigation* v.12 p.369-378.
12. Falster CA et al. (2002) Indirect treatment: in vivo outcomes of an adhesive resin system vs calcium hydroxide for protection of the dentin-pulp complex. *Pediatr Dent* v.24, n.3, p.241-8.
13. Pinto AS, Araujo FB et al. (2006) Clinical and microbiological effect of calcium hydroxide protection in indirect pulp capping in primary teeth. *Am J Dent* v.19 n.6 p.382-6.
14. Franzon R, Casagrande L, Pinto AS, García-Godoy F, Maltz M, Araujo FB (2007) Clinical and radiographic evaluation of indirect pulp treatment in primary molars: 36 months follow-up. *Am J Dent* 20(3):189-92.
15. Casagrande L, Bento LW, Rerin SO, Lucas ER, Dalpian DM, Araujo FB (2008) In vivo outcomes of indirect pulp treatment using a self-etching primer versus calcium hydroxide over the demineralized dentin in primary molars. *J Clin Pediatr Dent* 33(2):131-5.
16. Casagrande L, Falster CA, Di Hipolito V, De Góes MF, Straffon LH, Nör JE, Araujo FB (2009) Effect of adhesive restorations over incomplete dentin caries removal: 5-year follow-up study in primary teeth. *J Dent Child* 76(2):117-22.
17. Casagrande L, Bento LW, Dalpian DM, García-Godoy F, Araujo FB (2010) Indirect pulp treatment in primary teeth: 4-year results. *Am J Dent* 23(1):34-8.

18. Leung RL, Loesche WJ, Charbeneau GT (1980) Effect of Dycal on bacteria in deep carious lesions. *J Am Dent Assoc* 100(2):193-7.
19. Fairbourn DR, Charbeneau GT, Loesche WJ (1980) Effect of improved Dycal and IRM on bacteria in deep carious lesions. *J Am Dent Assoc* 100(4):547-52.
20. Bjørndal L, Larsen T, Thylstrup A (1997) A clinical and microbiological study of deep carious lesions during stepwise excavation using long treatment intervals. *Caries Res* 31(6):411-7.
21. Ribeiro CC, Baratieri LN, Perdigão J, Baratieri NM, Ritter AV (1999) A clinical, radiographic, and scanning electron microscopic evaluation of adhesive restorations on carious dentin in primary teeth. *Quintessence Int* 30(9):591-9.
22. Maltz M, de Oliveira EF, Fontanella V, Bianchi R (2002) A clinical, microbiologic, and radiographic study of deep caries lesions after incomplete caries removal. *Quintessence Int* 33(2):151-9.
23. Casagrande L, Falster CA, Di Hipolito V, De Góes MF, Straffon LH, Nör JE, Araujo FB (2009) Effect of adhesive restorations over incomplete dentin caries removal: 5-year follow-up study in primary teeth. *J Dent Child* 76(2):117-22.
24. Casagrande L, Bento LW, Dalpian DM, García-Godoy F, Araujo FB (2010) Indirect pulp treatment in primary teeth: 4-year results. *Am J Dent* 23(1):34-8.
25. Hevinga MA, Opdam NJ, Frencken JE, Truin GJ, Huysmans MC (2010) Does incomplete caries removal reduce strength of restored teeth? *J Dent Res* 89(11):1270-5.
26. Wingard J, Demetrii G (1999) *Clinical applications of cytokines and growth factors*: Springer.
27. Nakashima M, Reddi AH (2003) The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol* 21(9):1025-32.
28. Rutherford RB, Wahle J, Tucker M, Rueger D, Charette M (1993) Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein-1. *Arch Oral Biol* 38(7):571-6.
29. Nakashima M (1994) Induction of dentine in amputated pulp of dogs by recombinant human bone morphogenetic proteins-2 and -4 with collagen matrix. *Arch Oral Biol* 39(12):1085-9.
30. Six N, Decup F, Lasfargues JJ, Salih E, Goldberg M (2002) Osteogenic proteins (bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-7) and dental pulp mineralization. *J Mater Sci Mater Med* 13(2):225-32.
31. Takuma S, Nagai N (1971) Ultrastructure of rat odontoblasts in various stages of their development and maturation. *Arch Oral Biol* 16(9):993-1011.
32. Linde A, Goldberg M (1993) Dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 4(5):679-728.
33. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P (1995) The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 9(10):866-73.
34. Martin P (1997) Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science* 276(5309):75-81.
35. Mathieu S, El-Battari A, Dejoui J, About I (2005) Role of injured endothelial cells in the recruitment of human pulp cells. *Arch Oral Biol* 50(2):109-13.
36. Ferrara N (1999) Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 77(7):527-43.

37. Nör JE, Christensen J, Mooney DJ, Polverini P (1999) Vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of Bcl-2 expression. *J Am J Pathol* 154(2):375-84.
38. Nör JE, Christensen J, Liu J, Peters M, Mooney DJ, Strieter RM, Polverini PJ (2001) Up-Regulation of Bcl-2 in microvascular endothelial cells enhances intratumoral angiogenesis and accelerates tumor growth. *Cancer Res* 61(5):2183-8.
39. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J (2003) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9(6):669-76.
40. Heys DR, Fitzgerald M, Heys RJ, Chiego DJ Jr (1990) Healing of primate dental pulps capped with Teflon. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69(2):227-37.
41. Cox CF, Bergenholtz G, Fitzgerald M, Heys DR, Heys RJ, Avery JK, Baker JA (1982) Capping of the dental pulp mechanically exposed to the oral microflora - a 5 week observation of wound healing in the monkey. *J Oral Pathol* 11(4):327-39.
42. Botero TM, Mantellini MG, Song W, Hanks CT, Nör JE (2003) Effect of lipopolysaccharides on vascular endothelial growth factor expression in mouse pulp cells and macrophages. *Eur J Oral Sci* 111:228–34.
43. Telles PD, Hanks CT, Machado MAAM, Nör JE (2003) Lipoteichoic acid up-regulates VEGF expression in macrophages and pulp cells. *J Dent Res* 82:466–70.
44. Rolla G, Oppermann RV, Bowen WH, Ciardi JE, Knox KW (1980) High amounts of lipoteichoic acid in sucrose-induced plaque in vivo. *Caries Res* 14:235– 8.
45. Ginsburg I (2002) Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2:171–9.
46. Hoshino E (1985) Predominant obligate anaerobes in human carious dentin. *J Dent Res* 64:1195– 8.
47. Love RM, Jenkinson HF (2002) Invasion of dentinal tubules by oral bacteria. *Crit Rev Oral Biol Med* 13:171– 83.
48. Hahn CL, Falkler WA Jr, Minah GE (1991) Microbiological studies of carious dentine from human teeth with irreversible pulpitis. *Arch Oral Biol* 36:147–53.
49. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU et al. (1993) The chemical structure of bacterial endotoxin in relation to bioactivity. *Immunobiology* 187:169–90.
50. Matsushita K, Motani R, Sakuta T et al. (1999) Lipopolysaccharide enhances the production of vascular endothelial growth factor by human pulp cells culture. *Infect Immun* 67:1633–9.
51. Botero TM, Son JS, Vodopyanov D, Hasegawa M, Shelburne CE, Nör JE (2010) MAPK signaling is required for LPS-induced VEGF in pulp stem cells. *J Dent Res* 89(3):264-9.
52. Goldberg M, Six N, Decup F, Lasfargues JJ, Salih E, Tompkins K, Veis A (2003) Bioactive molecules and the future of pulp therapy. *Am J Dent* 16(1):66-76.
53. Tziafas D (1995) Basic mechanisms of cytodifferentiation and dentinogenesis during dental pulp repair. *Int J Dev Biol* 39(1):281-90.
54. Tziafas D (2004) The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. *Caries Res* 38(3):314-20.

55. Smith AJ, Sloan AJ, Matthews JB, Murray PE (2000) Reparative Processes in Dentine and Pulp. In: Tooth Wear and Sensitivity. Addy M, Embery G, Edgar Wm, Orchardson R, editors. London: Martin Dunitz pp 53-66.
56. Goldberg M, Smith AJ (2004) Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. *Crit Rev Oral Biol Med* 15(1):13-27.
57. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ (1990) Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF-beta in human dentin. *J Bone Miner Res* 5(7):717-23.
58. Ruch JV, Lesot H, Bègue-Kirn C (1995) Odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol* 39(1):51-68.
59. Roberts-Clark DJ, Smith AJ (2000) Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biol* 45(11):1013-6.
60. Butler WT, Ritchie H (1995) The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins. *Int J Dev Biol* 39(1):169-79.
61. Mjor IA (1985) Dentin–predentin complex and its permeability: physiologic overview. *Journal of Dental Research* 64:621–7.
62. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi S (2003) SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci* 100(10):5807-12.
63. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S (2000) Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 97(25):13625-30.
64. Goldberg M, Farges JC, Lacerda-Pinheiro S, Six N, Jegat N, Decup F et al (2008) Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res* 58(2):137-47.
65. Frozoni M, Zaia AA, Line SRP, Mina M (2012) Analysis of the Contribution of Nonresident Progenitor Cells and Hematopoietic Cells to Reparative Dentinogenesis Using Parabiosis Model in Mice. *J Endod* 38(9): 1214–1219.
66. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT (2010) Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod New York* v.36 n.1 p.56-63.
67. Hebling J, Ribeiro APD, Costa CAS (2010) Relationship between dental materials and the dentin-pulp complex. *Rev Odontol Bras Central* 18(48):1-9.
68. Mantellini MG, Botero TM, Yaman P, Dennison JB, Hanks CT, Nör JE (2003) Adhesive resin induces apoptosis and cell-cycle arrest of pulp cells. *J Dent Res* 82(8):592-6.
69. Ferracane JL, Cooper PR, Smith AJ (2010) Can interaction of materials with the dentin-pulp complex contribute to dentin regeneration? *Odontology* 98(1):2-14.
70. Murray PE, García Godoy C, García Godoy F (2007) How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12(3):E258-66.
71. Yasuda Y, Inuyam Y, Maeda H, Akamine A, Nor JE, Saito T (2008) Cytotoxicity of one-step dentin-bonding agents toward dental pulp and odontoblast-like cells. *J Oral Rehabil J Oral Rehabil* 35:940–6.
72. Casagrande L, Bento LW, Dalpian DM, García-Godoy F, Araujo FB (2010) Indirect pulp treatment in primary teeth: 4-year results. *Am J Dent* 23(1):34-8.

73. Silva GAB, Lanza LD, Lopes-Júnior N, Moreira A, Alves JB (2006) Direct pulp capping with dentin bonding system in human teeth: a clinical and histological evaluation. *Oper Dent* 31:297-308.
74. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ (2006) The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomaterials* 27(14):2865-73.
75. Pashley DH, Pashley EL, Carvalho RM, Tay FR (2002) The effects of dentin permeability on restorative dentistry. *Dent Clin North Am* 46(2):211-45.
76. Smith AJ, Cassidy N, Perry H, Bègue-Kirn C, Ruch JV, Lesot H (1995) Reactionary dentinogenesis. *Int J Dev Biol* 39(1):273-80.
77. Murray PE, Smith AJ (2002) Saving pulps--a biological basis. An overview. *Prim Dent Care* 9(1):21-6.
78. Casagrande L, Demarco FF, Zhang Z, Araujo FB, Shi S, Nör JE (2010) Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *J Dent Res* 89(6):603-8.
79. Piva E, Tarquínio SB, Demarco FF, Silva AF, Araújo VC (2006) Immunohistochemical expression of fibronectin and tenascin after direct pulp capping with calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(4):e66-71.
80. Casagrande L, Bento LW, Rerín SO, Lucas ER, Dalpian DM, Araujo FB (2008) In vivo outcomes of indirect pulp treatment using a self-etching primer versus calcium hydroxide over the demineralized dentin in primary molars. *J Clin Pediatr Dent* 33(2):131-5.
81. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ (2006) The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bi-active dentin matrix components. *Biomaterials* 27:2865-73.
82. Tomson PL, Grover LM, Lumley PJ, Sloan AJ, Smith AJ, Cooper PR (2007) Dissolution of bio-active dentine matrix components by mineral trioxide aggregate. *J Dent* 35:636-42.
83. Jerrell RG, Courts FJ, Stanley HR (1987) A comparison of two calcium hydroxide agents in direct pulp capping of primary teeth. *ASDC J Dent Child* 51(1):34-8.
84. Turner C, Courts FJ, Stanley HR (1987) A histological comparison of direct pulp capping agents in primary canines. *ASDC J Dent Child* 54(6):423-8.
85. Holland R (1971) Histochemical response of amputated pulps to calcium hydroxide. *Rev Bras Pesq Méd Biol* v.4 p.83-95.
86. Schröder U, Granath LE (1971) Early reaction of intact human teeth to calcium hydroxide following experimental pulpotomy and its significance to the development of hard tissue barrier. *Odontol Revy* 22(4):379-95.
87. Schröder U (1985) Effects of calcium hydroxide- containing pulp-capping agents on cell migration, proliferation, an differentiation. *J Dent Res* v.64 Sp. Is., p.541-548.
88. Massara MLA, Noronha JC, Souki BQ et al (1996) A utilização do hidróxido de cálcio em pulpotomias de dentes decíduos. *RGO* v.44, n.5, p.300-304.
89. Ford TR, Torabinejad M, Abedi HR, Bakland LK, Kariyawasam SP (1996) Using mineral trioxide aggregate as a pulp-capping material. *J Am Dent Assoc* 127(10):1491-4.
90. Moghaddame-Jafari S, Mantellini MG, Botero TM, McDonald NJ, Nör JE (2005) Effect of ProRoot MTA on pulp cell apoptosis and proliferation in vitro. *J Endod* 31(5):387-91.

91. Fridland M, Rosado R (2003) Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to-powder ratios. *J Endod* 29(12):814-7.
92. Duarte MA, Demarchi AC, Yamashita JC, Kuga MC, Fraga Sde C (2003) pH and calcium ion release of 2 root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95(3):345-7.
93. Zhao S, Sloan AJ, Murray PE, Lumley PJ, Smith AJ (2000) Ultrastructural localization of TGF- $\beta$  exposure in dentine by chemical treatment. *Histochem J* 32:489-94.
94. Cassidy N, Fahey M, Prime SS, Smith AJ (1997) Comparative analysis of transforming growth factor- $\beta$  isoforms 1-3 in human and rabbit dentine matrices. *Arch Oral Biol* 42:219-23.
95. Smith AJ (2003) Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: growth factors as key mediators. *J Dent Educ* 67:678-89.
96. Strobel S, Hellwig E (2015) The effects of matrix-metallo- proteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. *Swiss Dent J* 125(2):134-45.
97. Yousaf A, Aman N, Manzoor M A, Shah J A (2014) Dilrasheed. Postoperative sensitivity of self etch versus total etch adhesive. *J Coll Physicians Surg Pak* 24(6):383-6. doi: 06.2014/JCPSP.383386.
98. Ferracane JL, Cooper PR, Smith AJ (2013) Dentin matrix component solubilization by solutions of pH relevant to self-etching dental adhesives. *J Adhes Dent* 15(5):407-12.
99. Francisconi LF, de Freitas AP, Scaffa PM, Mondelli RF, Francisconi PA (2009) Water sorption and solubility of different calcium hydroxide cements. *J Appl Oral Sci* 17(5):427-31.
100. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T, Bossù M, Riccitiello F, Prati C (2015) Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. *J Appl Biomater Funct Mater* 13(1):43-60. doi: 10.5301/jabfm.5000201.