

CÉLULAS-TRONCO DA PAPILA APICAL NA ENDODONTIA REGENERATIVA: FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS E PERSPECTIVAS CONTEMPORÂNEAS

STEM CELLS FROM THE APICAL PAPILLA IN REGENERATIVE ENDODONTICS: BIOLOGICAL FOUNDATIONS AND CONTEMPORARY PERSPECTIVES

Thaís Martins de Souza¹, Luanna Helena Regaldino Resende², Manoele Regos Rangel²,
Dayene Gomes de Azeredo², Juliana de Oliveira Zóffoli¹, Sabrina de Castro Brasil³

¹ Doutorandas do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Unigranrio/Afya, RJ, Brasil.

² Colaboradoras da Universidade Salgado de Oliveira (Universo-SG), RJ, Brasil.

³ Docente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Unigranrio/Afya, RJ, Brasil.

E-mail: drathaismartins@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

Resumo

A terapia endodôntica regenerativa representa uma alternativa biológica para o tratamento de dentes permanentes imaturos com necrose pulpar, fundamentada na interação entre células-tronco, arcabouços e fatores de crescimento. O objetivo deste estudo foi analisar o papel das células-tronco da papila apical, os protocolos regenerativos e as perspectivas contemporâneas relacionadas à desinfecção e à engenharia tecidual. Foi realizada uma revisão narrativa fundamentada em estudos publicados predominantemente entre 2015 e 2026, identificados no PubMed/MEDLINE, LILACS, BBO e SciELO. Os estudos analisados indicaram que essas células apresentam capacidade proliferativa, diferenciação odontogênica e atividade imunomoduladora. O coágulo sanguíneo atua como arcabouço natural para o recrutamento celular, enquanto a desinfecção deve conciliar o controle microbiológico e a preservação da viabilidade celular. Investigações recentes demonstraram a biocompatibilidade de pastas de hidróxido de cálcio associadas à cetrimida, bem como o emprego experimental de hidrogéis, fibrina rica em plaquetas e exossomos derivados dessas células. Outros estudos identificaram diferentes subpopulações celulares, a influência dos agentes condicionantes sobre a liberação de fatores de crescimento e a possibilidade de persistência bacteriana intracelular. Conclui-se que as células-tronco da papila apical apresentam relevante potencial terapêutico; contudo, a predominância de evidências laboratoriais e a heterogeneidade dos protocolos ainda limitam a confirmação da regeneração funcional do complexo dentino-pulpar.

Palavras-chave: Células-Tronco. Endodontia Regenerativa. Engenharia Tecidual. Papila Dentária. Polpa Dentária.

Abstract

Regenerative endodontic therapy represents a biological alternative for treating immature permanent teeth with pulp necrosis, based on the interaction among stem cells, scaffolds, and growth factors. This study aimed to analyze the role of stem cells from the apical papilla, regenerative protocols, and contemporary perspectives related to disinfection and tissue engineering. A narrative review was conducted based on studies published predominantly between 2015 and 2026, identified in PubMed/MEDLINE, LILACS, BBO, and SciELO. The analyzed studies indicated that these cells exhibit proliferative capacity, odontogenic differentiation, and immunomodulatory activity. Blood clots act as natural scaffolds for cell recruitment, whereas disinfection must balance microbial

control and the preservation of cell viability. Recent investigations have demonstrated the biocompatibility of calcium hydroxide pastes combined with cetrimide, as well as the experimental use of hydrogels, platelet-rich fibrin, and exosomes derived from these cells. Other studies have identified distinct cellular subpopulations, the influence of conditioning agents on growth factor release, and the possibility of intracellular bacterial persistence. In conclusion, stem cells from the apical papilla have considerable therapeutic potential; however, the predominance of laboratory evidence and the heterogeneity of protocols still limit the confirmation of functional regeneration of the dentin–pulp complex.

Keywords: Stem Cells. Regenerative Endodontics. Tissue Engineering. Dental Papilla. Dental Pulp.

Introdução

Dentes permanentes imaturos com necrose pulpar apresentam ápice aberto, paredes dentinárias delgadas e maior suscetibilidade a fraturas. Diferentemente da apicificação, que estabelece uma barreira apical, a terapia endodôntica regenerativa (TER; do inglês *regenerative endodontic therapy* - RET) busca controlar a infecção, favorecer o reparo periapical e possibilitar a continuidade do desenvolvimento radicular.^{1,2}

As células-tronco da papila apical (*stem cells from the apical papilla* - SCAP) apresentam potencial proliferativo, diferenciação osteo/odontogênica e interação com o microambiente inflamatório. Essas características justificam seu interesse em protocolos de recrutamento de células endógenas e estratégias experimentais de engenharia tecidual.^{3,4}

Entretanto, o fechamento apical e o espessamento radicular observados radiograficamente não comprovam, isoladamente, a regeneração funcional do complexo dentino-pulpar. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi analisar as evidências sobre as SCAP na terapia endodôntica regenerativa, considerando desinfecção, arcabouços, biomateriais, desfechos clínicos e perspectivas contemporâneas.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, fundamentada em levantamento de publicações entre 2015 e 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS e BBO e na biblioteca eletrônica SciELO, em português, inglês e espanhol. Estudos clássicos anteriores a esse período também foram considerados quando relevantes para a caracterização das SCAP e para os fundamentos biológicos da terapia regenerativa.

Os termos “*stem cells from apical papilla*”, “*dental papilla*”, “*regenerative endodontics*”, “*immature permanent teeth*”, “*scaffold*”, “*platelet-rich fibrin*”, “*hydrogel*” e “*exosomes*” foram combinados pelos operadores AND e OR. Foram selecionados estudos laboratoriais, pré-clínicos, clínicos e revisões sobre desinfecção, arcabouços, viabilidade celular

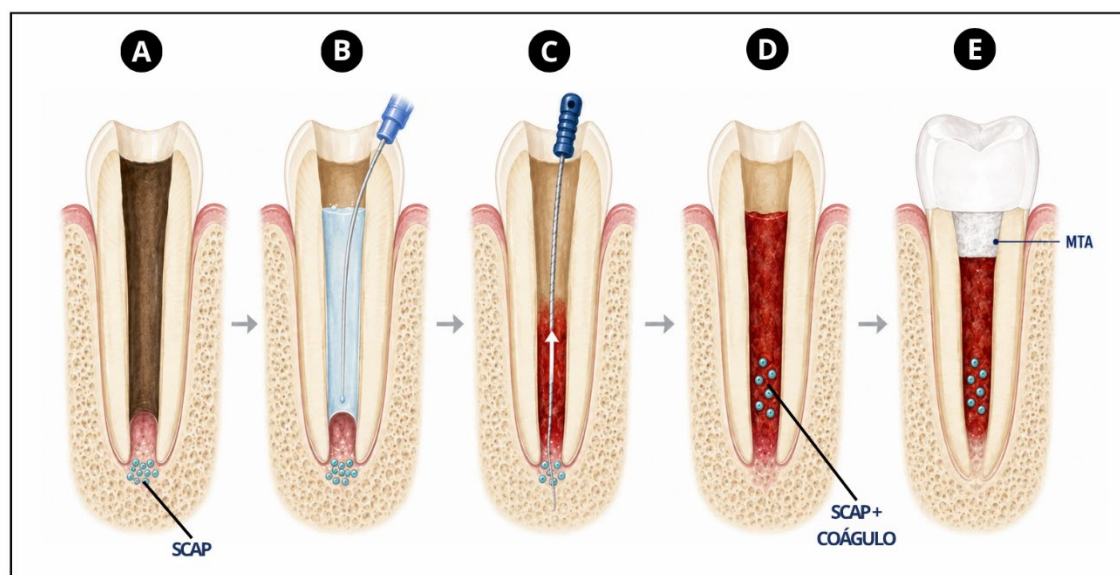
e desfechos regenerativos; publicações sem relação com o tema foram excluídas. A análise narrativa não incluiu metanálise nem busca sistemática exaustiva.

Resultados

As SCAP apresentam proliferação, mineralização e diferenciação osteo/odontogênica, além de interações com macrófagos observadas em modelos tridimensionais.^{3,4} Estudos brasileiros verificaram modulação da produção de mediadores inflamatórios em fibroblastos periodontais e recrutamento de monócitos associado à quimiocina CCL2, indicando participação na organização do microambiente periapical.^{5,6} Esses achados, entretanto, são experimentais e não demonstram regeneração clínica isoladamente.

No protocolo da RET convencional, a desinfecção é seguida da indução de sangramento periapical. O coágulo formado no canal atua como arcabouço biológico para a migração celular e disponibiliza fatores de crescimento; posteriormente, realiza-se o selamento cervical com agregado de trióxido mineral (MTA) ou outro material biocerâmico.^{2,7} A sequência clínica e os componentes biológicos envolvidos estão representados na Figura 1.

Figura 1 - Representação esquemática das etapas da terapia endodôntica regenerativa. (A) Dente permanente imaturo com necrose pulpar e células-tronco da papila apical (SCAP); (B) desinfecção do sistema de canais radiculares; (C) indução do sangramento a partir dos tecidos apicais; (D) formação do coágulo sanguíneo, que atua como arcabouço para o recrutamento das SCAP; (E) selamento cervical com agregado de trióxido mineral (MTA) e restauração coronária.



Fonte: Elaboração própria (2026).

A preservação das SCAP depende do equilíbrio entre ação antimicrobiana e biocompatibilidade. Concentrações elevadas de pastas antibióticas podem comprometer sua sobrevivência, enquanto os efeitos de irrigantes variam conforme composição e

concentração.^{8,9} Iglesias et al.¹⁰ demonstraram citocompatibilidade e bioatividade de pastas de hidróxido de cálcio associadas à cetrimida em culturas de SCAP, além de biocompatibilidade em tecido subcutâneo de ratos.

Theodoro et al.¹¹ observaram que agentes condicionantes alteram a liberação do fator de crescimento transformador beta 1 pela dentina; no modelo avaliado, o EDTA a 10% apresentou desempenho superior ao EDTA a 17%. Por outro lado, a identificação de bactérias intracelulares nas SCAP sugere um possível mecanismo de persistência infecciosa e comprometimento da resposta regenerativa.¹² Nenhum desses achados indica, isoladamente, a substituição de protocolos clínicos consolidados.

Os arcabouços também influenciam a organização do microambiente. Uma revisão sistemática comparou o uso de concentrados autólogos ricos em plaquetas com arcabouços convencionais de coágulo sanguíneo na RET de dentes permanentes imaturos necrosados em humanos e, embora a interpretação dependa da heterogeneidade dos estudos clínicos, os resultados apoiam o uso desses concentrados como alternativas viáveis aos coágulos convencionais.¹³ Experimentalmente, a combinação de hidrogel de ácido hialurônico e fibrina rica em plaquetas injetável favoreceu respostas relacionadas à proliferação, à migração e à diferenciação das SCAP.¹⁴ Hidrogéis de κ -Carragenina igualmente demonstraram capacidade de promover a viabilidade e a diferenciação odontogênica *in vitro* dessas células.¹⁵

Estudos recentes ampliaram a compreensão sobre o recrutamento celular e as abordagens livres de transplante. Yoshida et al.¹⁶ identificaram células-tronco pulpares endógenas na região apical de molares de ratos, enquanto Shah et al.¹⁷ descreveram subpopulações moleculares distintas em culturas de SCAP e células-tronco pulpares humanas. Adicionalmente, exossomos derivados de SCAP cultivadas sob hipóxia estimularam a migração e a diferenciação odontogênica de células-tronco pulpares em um modelo experimental.¹⁸

Em conjunto, os resultados indicam que reparo periapical, estreitamento apical e espessamento radicular constituem desfechos favoráveis, mas não asseguram a formação de tecido pulpar histologicamente organizado. A predominância de estudos laboratoriais, as diferenças entre modelos experimentais e a participação de outras populações celulares limitam a extrapolação dos achados para a prática clínica.

Conclusão

As SCAP apresentam propriedades biológicas relevantes para a terapia endodôntica regenerativa, incluindo proliferação, diferenciação odontogênica, recrutamento celular e modulação do microambiente periapical. A combinação entre desinfecção biocompatível,

arcabouço adequado e selamento coronário constitui a base dos protocolos atuais, enquanto hidrogéis, concentrados plaquetários e exossomos representam perspectivas experimentais promissoras.

Contudo, a heterogeneidade metodológica e a predominância de evidências pré-clínicas não permitem confirmar a regeneração funcional previsível do complexo dentino-pulpar. Estudos clínicos controlados e protocolos padronizados são necessários para estabelecer a aplicabilidade dessas estratégias.

Referências

1. Lin J, Zeng Q, Wei X, Zhao W, Cui M, Gu J, et al. Regenerative endodontics versus apexification in immature permanent teeth with apical periodontitis: a prospective randomized controlled study. *J Endod.* 2017;43(11):1821-7. doi:10.1016/j.joen.2017.06.023.
2. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, et al. European Society of Endodontology position statement: revitalization procedures. *Int Endod J.* 2016;49(8):717-23. doi:10.1111/iej.12629.
3. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod.* 2008;34(2):166-71. doi:10.1016/j.joen.2007.11.021.
4. Li FC, Hussein H, Magalhaes M, Selvaganapathy PR, Kishen A. Deciphering stem cell from apical papilla-macrophage choreography using a novel 3-dimensional organoid system. *J Endod.* 2022;48(8):1063-72.e7. doi:10.1016/j.joen.2022.04.011.
5. Santos AGD, Spigariol KS, Santos LM, Holzhausen M, Sipert CR. Immunomodulatory effects of apical papilla cells on periodontal ligament fibroblasts stimulated with *Escherichia coli* lipopolysaccharide: an in vitro study. *J Appl Oral Sci.* 2025;33:e20240338. doi:10.1590/1678-7757-2024-0338.
6. Santos AG, Santos LM, Rahhal JG, Sloniak M, Villar CC, Nogueira FN, et al. Chemoattractive potential of stem cells from apical papilla in peripheral blood monocytes: an in vitro study. *Braz Dent J.* 2025;36:e25-6694. doi:10.1590/0103-644020256694.
7. Kim D, Kim SG. Cell homing strategies in regenerative endodontic therapy. *Cells.* 2025;14(3):201. doi:10.3390/cells14030201.
8. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CCR, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod.* 2012;38(10):1372-5. doi:10.1016/j.joen.2012.06.018.

9. Ying LH, Abdullah M, Fuad NA, Seong LG, Azami NH, Noor NSM, et al. Biocompatibility of irrigation solutions to dental-derived mesenchymal stem cells in regenerative endodontic procedure: a systematic review of in vitro studies. *Odontology*. 2025;113(4):1315-29. doi:10.1007/s10266-025-01087-4.
10. Iglesias JE, Pinheiro LS, Ferreira GC, Cuppini M, Collares FM, Grecca FS. Cetrimide-enhanced calcium hydroxide paste: a biocompatible and bioactive option for regenerative endodontics. *J Endod*. 2025;51(11):1659-65. doi:10.1016/j.joen.2025.07.016.
11. Theodoro AL, Gois CMB, dos Santos VAB, Puppini-Rontani RM, Pascon FM. Different conditioning agents provide TGF- β 1 release from root dentin: an in vitro study. *Braz Dent Sci*. 2026;29:e4989. doi:10.4322/bds.2026.e4989.
12. Kalimuthu S, Neelakantan P. Intracellular bacteria in stem cells of the apical papilla: a “Trojan horse” for regenerative endodontic failure. *J Endod*. 2026;52(2):253-60. doi:10.1016/j.joen.2025.10.007.
13. Huang R, Chen W, Fang M, Peters OA, Hosseinpour S. Clinical and radiographic outcomes of autologous platelet-rich products in regenerative endodontics: a systematic review and meta-analysis. *Dent J (Basel)*. 2025;13(6):236. doi:10.3390/dj13060236.
14. Al-Masoody AH, Asadi N, Mohammadpour H, Hodjat M, Jafarzadeh Kashi TS. Effects of combining hyaluronic acid hydrogel with injectable platelet rich fibrin on apical papilla stem cells proliferation and differentiation. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):913. doi:10.1186/s12903-025-06236-3.
15. Alajlan MA, Lambarte RNA, Sumague TS, Niazy AA. κ -Carrageenan-based hydrogels support viability and odontogenic differentiation of stem cells from the apical papilla. *Int Dent J*. 2026;76(4):109657. doi:10.1016/j.identj.2026.109657.
16. Yoshida S, Maruyama EO, Hsu W, Huang GTJ, Maruyama T. Identification of apically localized endogenous dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2026;105(5):668-76. doi:10.1177/00220345251378094.
17. Shah MS, Al Sayegh M, Khalil MM, Sundarabupathi M, AlKhnbashi O, Samaranayake L, et al. In vitro single-cell transcriptomic profiling of cultured stem cells from apical papilla and dental pulp stem cells: unveiling cellular heterogeneity. *Int Dent J*. 2026;76(4):109577. doi:10.1016/j.identj.2026.109577.
18. Yuan D, Tao R, Yin B, Gu M. Hypoxic stem cells from apical papilla-derived exosomes enhance dental pulp stem cells migration and differentiation via mitochondrial activation. *J Dent Sci*. 2026;21(1):67-77. doi:10.1016/j.jds.2025.07.028.