

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 21/02/2027



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Julissa Denisse Arguello
Alvarado

**Avaliação de biomarcadores para desenvolver um
modelo dinâmico da condição inflamatória pulpar**

Araçatuba

2025

Julissa Denisse Arguello
Alvarado

Avaliação de biomarcadores para desenvolver um modelo dinâmico da condição inflamatória pulpar

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência, Área de concentração em Endodontia.
Orientador: Prof. Titular João Eduardo Gomes Filho.

Araçatuba

2025

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

A472a	Alvarado, Julissa Denisse Arguello. Avaliação de biomarcadores para desenvolver um modelo dinâmico da condição inflamatória pulpar / Julissa Denisse Arguello Alvarado. -- Araçatuba, 2025 63 f. : il. ; graf. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba Orientador: Prof. Joao Eduardo Gomes Filho 1. Biomarcadores 2. Pulpotomia 3. Polpa dentária 4. Inflamação I. T. Black D24 CDD 617.67
-------	---

Dedicatória

Aos meus pais,

Denis Arguello e Yolanda Alvarado

Meus maiores pilares nesta vida. Obrigada por terem apoiado minha decisão de sair do país e por confiarem em mim, mesmo quando essa aventura significou estar a milhares de quilômetros de distância. Apesar da separação física, vocês permaneceram fortes, oferecendo seu apoio incondicional. Suas orações me deram força, suas chamadas me fizeram sentir perto, e seu cuidado constante foi o meu refúgio. Tudo o que conquistei é graças ao amor, ao sacrifício e à fé inabalável que vocês depositaram em mim. Sem vocês, este sonho não seria possível. Amo vocês profundamente e sinto um imenso orgulho em poder dizer que sou sua filha.

As minhas irmãs,

Natalie Arguello e Gisselle Arguello

Vocês foram fundamentais durante todo este processo. Seu apoio incondicional, seus conselhos e sua disposição para me ouvir nos momentos mais desafiadores foram inestimáveis. Vocês foram minhas cúmplices nesta jornada oferecendo força quando eu mais precisei. Sua empatia e amor constantes me deram a coragem para superar cada obstáculo. Sou profundamente grata por suas presenças, que sempre me lembraram que nunca estava sozinha neste caminho. Eu as admiro profundamente e as amo com todo o meu coração.

Agradecimientos

À Deus,

Agradeço por lembrar-me diariamente de que nunca estou sozinha e que Tua presença se manifesta de maneira constante e inabalável. Por cercar-me de proteção e enviar Tua paz nos momentos mais difíceis, quando mais precisei de consolo. Por fortalecer-me diante de cada desafio, mostrando que Tua graça é suficiente e que, contigo, tudo é possível. Reconheço e sou profundamente grata pela Tua fidelidade, bondade e amor incondicional, que me sustentaram e me guiaram em cada passo dessa jornada. A Ti, toda honra e toda glória.

Aos familiares e amigos,

Por me escutar e acalmar sempre que precisei, obrigada pelas risadas em cada ligação de vídeo que fizemos. Vocês ajudaram a que eu pudesse realizar este grande sonho. Amo vocês!

À Instituição,

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem e vice-diretor Prof. Adj. Luciano Tavares Ângelo Cintra.

Ao Programa,

Pós-Graduação em Ciência da FOA/UNESP Representado pelo seu coordenador Prof. Dr. Juliano Pelim Pessan, pela competência e qualidade na condução do Programa de Pós-Graduação.

As Agências de Fomento,

O presente trabalho foi realizado com apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001**, que me permitiu realizar esse sonho, concedendo minha bolsa (88887.826504-2023.00). Também agradeço ao auxílio fornecido pelo **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** (302124/2022-5) sendo fundamental para execução do projeto.

Ao meu orientador,

Professor Tit. João Eduardo Gomes Filho

Agradeço profundamente por ter confiado em mim, mesmo sendo uma estrangeira que, no início, mal conseguia se comunicar em português. Sou grata pela paciência, pelo acolhimento e por ter dedicado tanto tempo a me ensinar, literalmente desde o zero, como fazer pesquisa científica. Todo o conhecimento que adquiri até hoje tem sua marca e influência, e sei que isso fez uma diferença significativa na minha trajetória pessoal e profissional. Obrigada por seu incentivo constante, por acreditar no meu potencial e por ser um exemplo notável de profissionalismo e humanidade. Tenho muito orgulho em dizer que

faço parte do seu time e que levo comigo o aprendizado e o legado que compartilhou. Sua orientação foi mais do que acadêmica; foi transformadora. Por tudo isso e muito mais, deixo aqui minha gratidão mais sincera. Muito obrigada!

Aos mestres,

Professor Adj. Luciano Tavares Ângelo Cintra

Por toda a disponibilidade desde antes de realizar o processo seletivo, o senhor sempre foi gentil, prestativo e sumamente respeitoso. Obrigada pela ajuda em este estudo, pois o senhor me ajudou numa das etapas, mas importantes do experimento, a indução da inflamação pulpar. Você é uma inspiração como professor e pesquisador para minha vida profissional. Cruzar com profissionais como o senhor é verdadeira honra e uma experiência única!

Professor Assist. Edilson Ervolino

Minha mais sincera gratidão por seu apoio neste projeto. Sua dedicação e paciência, sempre disponível para ajudar em cada consulta, foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada por me orientar com tanto cuidado no processo de análise imunohistoquímica. Admiro sua generosidade e disposição em compartilhar conhecimento de maneira tão altruísta, tornando cada etapa deste processo mais clara e acessível. É uma honra contar com sua presença na minha banca de defesa da dissertação, contribuindo com insights valiosos para meu crescimento acadêmico e profissional. Seu profissionalismo e humanidade são exemplos que levarei comigo ao longo de toda a minha trajetória. Muito obrigada por tudo!

Demais Professores de Endodontia da FOA/UNESP

Os **Prof. Adj. Dr. Eloi Dezan Junior, Prof. Adj. Dr. Rogerio de Castilho Jacinto e Prof. Assist. Dr. Gustavo Sivieri de Araújo**, deixo aqui meu sentimento de gratidão por me proporcionarem momentos de ensinamentos que irei levar para vida profissional.

Prof. Henry Herrera,

Obrigada professor, foi o senhor quem acreditou em mim desde o início e, com sua generosidade, me apresentou a oportunidade de estudar no Brasil. Sua iniciativa em entrar em contato com o professor daqui sua orientação e apoio abriram as portas de um país repleto de oportunidades, que até então eu nem imaginava que pudesse fazer parte da minha trajetória. Este mestrado, e tudo o que ele representa, só foi possível graças ao senhor. Levo comigo a marca do impacto positivo que teve em minha vida acadêmica, profissional e pessoal. Muito obrigada por tudo!

Prof. Dr. João Miguel dos Santos,

Por sua valiosa ajuda na revisão e melhoria do artigo para submissão à revista e também agradeço por fazer parte da banca de defesa da minha dissertação e contribuir pra meu crescimento profissional.

Aos funcionários,

Do Departamento de Odontologia Preventiva e Restauradora da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA/UNESP, agradeço sinceramente ao Autran Santiago, Carlos Suetake e Jorge Luis Trevelim pela amizade constante e pelo suporte laboratorial durante essa jornada. Também expresso minha gratidão aos dedicados funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação da FOA/UNESP, Valéria Queiroz, Lucas Sousa da Rocha e Cristiane Lui, pelo cuidado, atenção e prontidão em atender a todas as demandas apresentadas.

Ao meu grupo de pesquisa,

Nathalia Machado,

Quando cheguei aqui, nossa relação começou de maneira profissional, mas o tempo e as circunstâncias nos uniram de uma forma que eu nunca imaginei. Aquela conversa que tivemos, aquele lanche natural, marcou um antes e um depois. Desde aquele dia, você foi muito mais do que uma mentora ou colega: tornou-se uma amiga, alguém em quem posso confiar plenamente. Os cafés que compartilhamos, seus conselhos, suas palavras de encorajamento e seu enorme coração foram um pilar fundamental para mim. Nunca esquecerei tudo o que você fez por mim, especialmente nos momentos mais difíceis. Obrigada por me escutar, por sua acolhida calorosa e por ser esse ser humano maravilhoso que está sempre disposto a ajudar sem esperar nada em troca.

Bharbara Moura,

Você sempre soube como me levantar quando mais precisei, me ajudou em cada mudança que fiz enquanto estive aqui e, mais do que isso, me ajudou com sua presença, seus abraços e seu apoio incondicional. Quando precisei de um lugar, abriu as portas da sua casa para me acolher, sem nenhum interesse, apenas pela bondade do seu coração. Admiro profundamente sua inteligência, sua dedicação e essa força incrível que você carrega dentro de si. Estou convencida de que você chegará tão longe quanto desejar, porque tem tudo o que precisa para conquistar o mundo. Obrigada por ser essa amiga que nunca soltou minha mão.

Rafaela Ricci,

Desde antes de nos conhecermos pessoalmente, você já me fez sentir acolhida, como se estivesse em casa. Nunca vou esquecer o quanto você se empenhou em encontrar um lugar onde eu pudesse morar e como, quando as coisas não saíram como planejado, abriu as portas da sua própria casa para me receber. Compartilhou seu espaço, suas coisas e até parte da sua vida comigo, um gesto de generosidade que sempre levarei comigo no coração. Mesmo enquanto estava no Canadá, vivendo o seu sonho, nunca deixou de cuidar de mim. Esteve sempre presente, me escutando, me incentivando e me lembrando que eu nunca estava sozinha.

Romulo Sales Junior,

Nossa conexão foi instantânea. Desde os primeiros dias, você me acompanhou em cada passo, cada desafio e cada madrugada saindo do laboratório. Foi meu companheiro, meu confidente e meu

refúgio neste país. Nunca vou esquecer as vezes em que me senti sozinha e você estava lá, me lembrando que eu não estava, especialmente nos momentos em que compartilhávamos um sushi. Admiro profundamente sua inteligência, sua disciplina e a dedicação que você coloca em tudo o que faz. Tenho plena certeza de que os sonhos que você busca estão ao seu alcance, porque não há ninguém mais merecedor do que você. Eu acredito em você e confio de todo coração. Obrigada por ser exatamente quem você é.

Maria Antonia Leonardo

Embora tenhamos nos conhecido há relativamente pouco tempo e, no início, não fôssemos tão próximas, você foi alguém que estive lá quando precisei. Durante aqueles dias no laboratório fazendo imunohistoquímica, você me escutou atentamente e me ofereceu um abraço em um momento importante para mim. Quero que saiba o quanto te admiro, porque você demonstrou uma coragem incrível. Sendo mãe solteira, sua decisão de sair de casa, vir até aqui com seu pequeno de dois anos e se agarrar aos seus sonhos é algo que me inspira profundamente. Você não está apenas construindo um futuro para si mesma, mas também para seu filho, e isso fala da sua força e determinação. Acredito firmemente que você chegará muito longe e que todos os seus esforços trarão grandes frutos.

E os alunos de Iniciação Científica,

Eu agradeço a Emili Minowa, Ana Beatriz Carreto e Marissa Timpurim pela oportunidade de estar com vocês podendo contribuir para formação e pelas longas conversas e convívios no biotério/laboratório. Vocês se dedicaram e me ajudaram a estar concluindo essa etapa.

Aos demais amigos da Pós-Graduação,

Eu agradeço por tornaram essa jornada mais leve: Ana Maria Vasques, Ana Claudia Rodrigues, Ana Paula Ribeiro, Flávio Duarte, Gladiston Lobo, Juliana Goto, Larissa Moraes, Laura Cesário, Lucas Estrela, Yuri Chamorro, Beatriz Melare, Mariana Justo, Pedro Henrique Chaves, Thaís Moraes, Thalya Maltarollo. Obrigado por todo o convívio e sei que cada um de vocês terá um caminho digno quando finalizar cada etapa na Pós-Graduação.

Epígrafe

Seja forte e corajoso. Não tenha medo nem desanime, pois Eu sou o Senhor, seu Deus, e estarei com você onde quer que você vá.

Josué 1:9

Resumo

Alvarado JDA. **Avaliação de biomarcadores para desenvolver um modelo dinâmico da condição inflamatória pulpar.** [dissertação]. Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2025.

Objetivo: Este estudo investiga o comportamento de citocinas inflamatórias no terço cervical da polpa radicular como uma ferramenta diagnóstica para avaliar os diferentes estágios de inflamação pulpar visando otimizar a seleção de critérios para a aplicação da Terapia Pulpar Vital (VPT). **Métodos:** Vinte e oito ratos machos Wistar foram distribuídos em sete grupos com base no tempo decorrido após a exposição pulpar: D0, D1, D2, D3, D4, D5, D6 (0-6 dias). A inflamação pulpar foi induzida nos primeiros molares superiores de cada animal. Posteriormente, as hemimaxilas direita e esquerda foram coletadas para análises histológicas e imunohistoquímicas. As citocinas IL-6, IL-10, IL-17, IL-1 β , TNF- α e TGF- β foram avaliadas utilizando a técnica de imunoperoxidase. A intensidade do infiltrado inflamatório foi avaliada histologicamente, e a expressão das citocinas foi pontuada com base nos padrões de imunorreatividade. A análise estatística foi realizada com um nível de significância de 5%. **Resultados:** a análise histológica revelou uma progressão de inflamação leve (D0, D1) para necrose (D4, D5, D6) no terço cervical da raiz ($p < 0,05$). A expressão imunohistoquímica de IL-17 e TGF- β foi significativamente maior nas primeiras horas após a exposição pulpar (D0, D1) em comparação com IL-6 e IL-1 β ($p < 0,05$), enquanto IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-10 apresentaram um aumento progressivo ao longo do tempo (D2, D3, D4, D5, D6) ($p > 0,05$). **Conclusão:** este estudo demonstrou a progressão dinâmica da inflamação pulpar, caracterizada por alterações temporais nos níveis de citocinas ao longo do período experimental. Notavelmente, os níveis de TGF- β e IL-17 foram significativamente elevados durante as primeiras horas após a exposição pulpar

Palavras-chave: Biomarcadores, Pulpotomia, Terapia de polpa vital.

Abstract

Alvarado JDA. **A Evaluation of biomarkers to develop a dynamic model of the pulpal inflammatory condition.** [dissertação]. Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2025.

Objective: This study investigates the behavior of inflammatory cytokines in the cervical third of the radicular pulp as a diagnostic tool for assessing different stages of pulp inflammation, aiming to optimize the selection criteria for the application of Vital Pulp Therapy (VPT). **Methods:** Twenty-eight male Wistar rats were assigned to seven groups based on the time elapsed after pulp exposure: D0, D1, D2, D3, D4, D5 D6 (0-6 days). Pulp inflammation was induced in the maxillary first molars of each animal. Subsequently, the right and left hemimaxillae were collected for histological and immunohistochemical analysis. Cytokines IL-6, IL-10, IL-17, IL-1 β , TNF- α , and TGF- β were evaluated using the immunoperoxidase technique. The intensity of the inflammatory infiltrate was assessed histologically, and cytokine expression was scored based on immunoreactivity patterns. Statistical analysis was performed with a 5% significance level. **Results:** Histological analysis revealed a progression from mild inflammation (D0, D1) to necrosis (D4, D5, D6) in the cervical third of the root ($p < 0.05$). Immunohistochemical expression of IL-17 and TGF- β was significantly higher in the early hours following pulp exposure (D0, D1) compared to IL-6 and IL-1 β ($p < 0.05$), while IL-6, TNF- α , IL-1 β , and IL-10 exhibited a progressive increase over time (D2, D3, D4, D5, D6) ($p > 0.05$). **Conclusion:** This study demonstrated the dynamic progression of pulp inflammation, characterized by temporal changes in cytokine levels throughout the experimental period. Notably, TGF- β and IL-17 levels were significantly increased during the earliest hours following pulp exposure.

Keywords Biomarkers; pulpotomy; vital pulp therapy

Lista de Figuras

Figure 1 - Stages and divisions of the study.....	22
Figura 2 - Histology and immunohistochemistry data plots.	21
Figure 3 - Representative histological (HE) and immunohistochemical sections for IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, TGF- β , and TNF- α	28

Lista de Abreviaturas

VPT	Vital pulp therapy
NSRT	Nonsurgical root canal treatment
TGF- β	Transforming growth factor β
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IL-17	Interleukin-17
IL1- β	Interleukin-1 β
MMP-9	Matrix metalloproteinase-9
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
H&E	Hematoxylin-eosin
D0	Day 0
D1	Day 1
D2	Day 2
D3	Day 3
D4	Day 4
D5	Day 5
D6	Day 6

Sumário

Introdução Geral20

Objetivos.....24

Artigo26

Referências Gerais.....41

ANEXO A - Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA).....45

**ANEXO B - Comprovante de submissão no *Journal of Endodontics* em 03/12/2024
.....46**

ANEXO C - Guidelines for Authors on Submission to the *Journal of Endodontics*47

Introdução Geral

O tratamento da polpa vital pode ser definido como uma gama de tratamentos destinados a manter a saúde de todo ou parte do tecido pulpar; inclui técnicas conservadoras para o tratamento da polpa que foi exposta por trauma, mecanicamente ou por cárie, como o capeamento pulpar e a pulpotomia [1].

A pulpotomia tem ressurgido como uma alternativa potencial ao tratamento de canal radicular após exposição pulpar cariosa, incluindo dentes com sinais e sintomas indicativos de pulpíte irreversível [2]; mesmo nesses casos, a inflamação e o processo infeccioso se encontram restritas ao tecido pulpar coronário, sendo que o tecido pulpar radicular está relativamente normal [3, 4].

As pulpotomias são consideradas tecnicamente mais simples, menos demoradas comparado com a pulpectomia e tratamento de canal radicular [5]. As evidências atuais, embora em número reduzido, sugerem que há pouca diferença na taxa geral de sucesso entre pulpotomia e tratamento endodôntico de molares permanentes [6, 7]. Informações adicionais são essenciais para identificar por que as pulpotomias falham (dor, sensibilidade, inchaço, sinais de infecção, reabsorção interna, radiolucência apical emergente) [2]. Atualmente, a falha pode ser considerada precoce ou tardia [5] sendo que as precoces são relacionadas a um diagnóstico incorreto da gravidade do processo inflamatório e as tardias mais provavelmente relacionado a assepsia comprometida durante o procedimento técnico, a qualidade da restauração e com a contaminação comprometendo o processo de reparo [5,8].

O estado inflamatório do tecido pulpar é avaliado pelos clínicos com base na história clínica, exame clínico, testes de sensibilidade pulpar, radiografias e inspeção direta do tecido pulpar. Infelizmente, há falta de ferramentas objetivas para o diagnóstico das alterações pulpares como um padrão de referência, uma vez que a avaliação histológica implicaria na extração dentária [9]. Por esta razão e com a atual limitação de imagens de tecidos moles [10] a extensão do comprometimento do tecido ou a infiltração do biofilme na polpa não pode ser avaliado de forma precisa [11]. Assim, é de extrema importância aperfeiçoar o diagnóstico e a avaliação pulpar incluindo a definição de preditores biológicos das falhas dos tratamentos executados [12].

Assim, a descoberta de biomarcadores inflamatórios [13] ou outros biomarcadores [14, 15], que reflitam com precisão não apenas o nível de inflamação na polpa, mas também

identifiquem o limiar entre pulpite reversível e irreversível, tem ganho destaque na endodontia

Os biomarcadores podem ser genéticos, sistêmicos ou locais, sendo que podem trazer informações para o diagnóstico, prognóstico ou serem preditivos do sucesso do tratamento [16]. Para o diagnóstico da polpa inflamada, parece fazer mais sentido a investigação de biomarcadores presentes próximo ao local de interesse diagnóstico com ações endócrinas ou parócrinas, sendo denominados biomarcadores locais [17].

Dentre os biomarcadores potenciais podemos incluir o fator transformador de crescimento- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), presente na matriz dentinária e é liberado por baterias acidogênicas, afeta as atividades biológicas da polpa dentária e regula a formação reacionária e reparativa da dentina por ligação ligante-receptor e ativação de cascatas de sinalização intracelular. Os odontoblastos e células pulpares de dentes cariados expressam níveis aumentados de TGF- $\beta 1$, que sugerem que o TGF- $\beta 1$ desempenha um papel na resposta à lesão pulpar e ao processo de reparação. [18].

À medida que a infecção se estende mais profundamente dentro da polpa, as células envolvidas na imunovigilância, incluindo células dendríticas (DCs), mastócitos e células T, também são estimuladas a responder [20]. Esses leucócitos podem representar até ~1% da população total de células de uma polpa saudável [21]. O número de células imunes aumenta significativamente à medida que a infecção progride e à medida que elas se tornam quimicamente atraídas do sistema circulatório. Inicialmente, um número relativamente grande de neutrófilos é recrutado em resposta à infecção, seguido por monócitos, que subsequentemente se diferenciam em macrófagos [21, 22, 23, 24]. Os neutrófilos utilizam uma variedade de abordagens para matar as bactérias, incluindo a liberação de proteínas/grânulos antimicrobianos e armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), bem como a fagocitose de bactérias. Macrófagos e DCs fagocitam micróbios invasores e, subsequentemente, as células T tornam-se ativadas, desencadeando respostas imunes inatas e adaptativas [21, 25, 22]. A captação de antígenos pelas DCs estimula sua maturação, após o que elas migram para os linfonodos regionais para apresentar antígenos e ativar células T CD4⁺ virgens. Essas etapas levam à diferenciação de células T CD4⁺ virgens ativadas em células T-helper (Th) CD4⁺ efectoras (incluindo os subconjuntos Th1, Th2 ou Th17) ou células T reguladoras induzidas (iTregs) [26]. As células Th1 secretam TNF- α , mediador chave das respostas inflamatórias de fase aguda e da ativação de macrófagos para expressar IL-1, fator

ativador de plaquetas, prostaglandinas e leucotrienos [27]. Células Th2 diferenciadas, secretam IL-6 e IL-10, e iniciam a resposta imune humoral. O terceiro subconjunto de células T, Th17, diferencia-se sob a influência do fator transformador de crescimento (TGF)- β . Seu papel principal é combater os patógenos microbianos invasores por meio da secreção de citocinas inflamatórias, que recrutam neutrófilos adicionais [28, 29]. Essa cascata inflamatória leva ao acúmulo progressivo e sequencial de células T CD4⁺ e CD8⁺ na polpa inflamada à medida que a doença progride levando finalmente a necrose do tecido [29].

Dada a complexa cascata de mediadores inflamatórios envolvidos na pulpíte, este estudo buscou aprofundar a compreensão desse processo utilizando um modelo animal de ratos. A meta foi desenvolver um modelo dinâmico de biomarcadores com perfil temporal, capaz de monitorar com precisão a progressão da pulpíte ao longo do tempo, contribuindo para avanços no diagnóstico e manejo dessa condição.

Referências Gerais

1. European Society of Endodontology (ESE), Duncan HF, Galler KM, Tomson PL, Simon S, El-Karim I, et al. European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J*. 2019;52(7):923–34. [doi: 10.1111/iej.13080](https://doi.org/10.1111/iej.13080).
2. Careddu R, Duncan HF. A prospective clinical study investigating the effectiveness of partial pulpotomy after relating preoperative symptoms to a new and established classification of pulpitis. *Int Endod J*. 2021;54(12):2156–72. [doi: 10.1111/iej.13629](https://doi.org/10.1111/iej.13629).
3. Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF Jr. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *J Endod*. 2014;40(12):1932–9. [doi: 10.1016/j.joen.2014.08.010](https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.08.010).
4. de Souza V, Holland R. Treatment of the inflamed dental pulp. *Aust Dent J*. 1974 Jun;19(3):191–6. [doi:10.1111/j.1834-7819.1974.tb05736.x](https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1974.tb05736.x).
5. Bjørndal L, Simon S, Tomson PL, Duncan HF. Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J*. 2019;52(7):949–73. [doi:10.1111/iej.13058](https://doi.org/10.1111/iej.13058).
6. Asgary S, Eghbal MJ, Bagheban AA. Long-term outcomes of pulpotomy in permanent teeth with irreversible pulpitis: a multi-center randomized controlled trial. *Am J Dent*. 2017;30(3):151–5.
7. Galani M, Tewari S, Sangwan P, Mittal S, Kumar V, Duhan J. Comparative evaluation of postoperative pain and success rate after pulpotomy and root canal treatment in cariously exposed mature permanent molars: a randomized controlled trial. *J Endod*. 2017;43(12):1953–62. [doi:10.1016/j.joen.2017.07.017](https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.017).
8. Zanini M, Hennequin M, Cousson PY. A review of criteria for the evaluation of pulpotomy outcomes in mature permanent teeth. *J Endod*. 2016;42(8):1167–74. [doi:10.1016/j.joen.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.05.005).
9. Duncan HF. Present status and future directions—Vital pulp treatment and pulp preservation strategies. *Int Endod J*. 2022;55(5):497–511. [doi:10.1111/iej.13689](https://doi.org/10.1111/iej.13689).
10. Idiyatullin D, Corum C, Moeller S, Prasad HS, Garwood M, Nixdorf DR. Dental magnetic resonance imaging: making the invisible visible. *J Endod*. 2011;37(6):745–52. [doi:10.1016/j.joen.2011.02.022](https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.02.022).
11. Zehnder M, Belibasakis GN. A critical analysis of research methods to study clinical molecular biomarkers in Endodontic research. *Int Endod J*. 2022 Mar;55(Suppl 1):37–45. [doi:10.1111/iej.13707](https://doi.org/10.1111/iej.13707).

12. Mejare IA, Axelsson S, Davidson T, Frisk F, Hakeberg M, Kvist T, Norlund A, Petersson A, Portenier I, Sandberg H, et al. Diagnosis of the condition of the dental pulp: a systematic review. *Int Endod J.* 2012;45(7):597–613. [doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02018.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2012.02018.x).
13. Ballal V, Rao S, Bagheri A, Bhat V, Attin T, Zehnder M. MMP-9 in dentinal fluid correlates with caries lesion depth. *Caries Res.* 2017;51(5):460–5. [doi:10.1159/000479184](https://doi.org/10.1159/000479184).
14. Kearney M, Cooper PR, Smith AJ, Duncan HF. Epigenetic approaches to the treatment of dental pulp inflammation and repair: opportunities and obstacles. *Front Genet.* 2018;9:311. [doi:10.3389/fgene.2018.00311](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00311).
15. Rechenberg D, Zehnder M. Molecular diagnostics in endodontics. *Endod Topics.* 2016;30(1):51–65. [doi:10.1111/etp.12089](https://doi.org/10.1111/etp.12089).
16. Winter JM, Yeo CJ, Brody JR. Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(1):15–22. [doi:10.1002/jso.23181](https://doi.org/10.1002/jso.23181).
17. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(1):30–6. [doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01502.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01502.x).
18. Chang HH, Chen IL, Wang YL, Chang MC, Tsai YL, Lan WC, Wang TM, Yeung SY, Jeng JH. Regulation of the regenerative activity of dental pulp stem cells from exfoliated deciduous teeth (SHED) of children by TGF- β 1 is associated with ALK5/Smad2, TAK1, p38 and MEK/ERK signaling. *Aging (Albany NY).* 2020;12(21):21253–72. [doi:10.18632/aging.103848](https://doi.org/10.18632/aging.103848).
19. Farges JC, Romeas A, Melin M, Pin JJ, Lebecque S, Lucchini M, Bleicher F, Magloire H. TGF-beta1 induces accumulation of dendritic cells in the odontoblast layer. *J Dent Res.* 2003;82(8):652–6. [doi:10.1177/154405910308200812](https://doi.org/10.1177/154405910308200812).
20. Gaudin A, Renard E, Hill M, Bouchet-Delbos L, Bienvenu-Louvet G, Farges JC, Cuturi MC, Alliot-Licht B. Phenotypic analysis of immunocompetent cells in healthy human dental pulp. *J Endod.* 2015;41(5):621–7. [doi:10.1016/j.joen.2015.01.009](https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.01.009).

21. Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. Immune defense mechanisms of the dental pulp. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(2):179–200. [doi:10.1177/10454411980090020401](https://doi.org/10.1177/10454411980090020401).
22. Hahn CL, Liewehr FR. Innate immune responses of the dental pulp to caries. *J Endod.* 2007;33(6):643–51. [doi:10.1016/j.joen.2007.01.001](https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.01.001).
23. Cooper PR, Chicca IJ, Holder MJ, Milward MR. Inflammation and regeneration in the dentin-pulp complex: net gain or net loss? *J Endod.* 2017;43(9S):S87–94. [doi:10.1016/j.joen.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.001).
24. Cooper PR, Holder MJ, Smith AJ. Inflammation and regeneration in the dentin-pulp complex: a double-edged sword. *J Endod.* 2014;40(4 Suppl):S46–51. [doi:10.1016/j.joen.2014.01.044](https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.044).
25. Durand SH, Flacher V, Roméas A, Carrouel F, Colomb E, Vincent C, Magloire H, Couble ML, Bleicher F, Staquet MJ, Lebecque S, Farges JC. Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in in vitro differentiated human odontoblasts. *J Immunol.* 2006;176(5):2880–7. [doi:10.4049/jimmunol.176.5.2880](https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.5.2880).
26. Onoé K, Yanagawa Y, Minami K, et al. Equilibrio Th1 o Th2 regulado por la interacción entre células dendríticas y células NKT. *Immunol Res.* 2007;38(3–4):319–32. [doi:10.1007/s12026-007-0011-5](https://doi.org/10.1007/s12026-007-0011-5).
27. Hahn CL, Liewehr FR. Update on the adaptive immune responses of the dental pulp. *J Endod.* 2007;33(7):773–81. [doi:10.1016/j.joen.2007.01.001](https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.01.001).
28. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:986789. [doi:10.1155/2013/986789](https://doi.org/10.1155/2013/986789).
29. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, Cooper PR. Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:230251. [doi:10.1155/2015/230251](https://doi.org/10.1155/2015/230251).