

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 16/12/2028



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

GEÓRGIA RONDÓ PERES

**INFLUÊNCIA DE ÁCIDOS FENÓLICOS, LIVRES OU
INCORPORADOS EM HIDROGÉIS, NA DIFERENCIAÇÃO
CELULAR E BIOMINERALIZAÇÃO PARA TERAPIA
ENDODÔNTICA**



GEÓRGIA RONDÓ PERES

**INFLUÊNCIA DE ÁCIDOS FENÓLICOS, LIVRES OU INCORPORADOS EM
HIDROGÉIS, NA DIFERENCIAÇÃO CELULAR E BIOMINERALIZAÇÃO
PARA TERAPIA ENDODÔNTICA**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Araçatuba, para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Saúde Bucal da Criança. Orientador(a): Profa. Dra. Cristiane Duque

Araçatuba – SP
2025

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

P437p Peres, Geórgia Rondó.
Influência de ácidos fenólicos, livres ou incorporados em hidrogéis, na diferenciação celular e biomineralização para terapia endodôntica/Geórgia Rondó Peres. - Araçatuba, 2025
105 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Cristiane Duque

1. Compostos fenólicos 2. Polpa dentária 3. Osso
4. Fosfatase alcalina 5. Expressão gênica 6. Hidrogéis I. T.

Black D27
CDD 617.645

Claudio Hideo Matsumoto – CRB-8/5550

Geórgia Rondó Peres

**INFLUÊNCIA DE ÁCIDOS FENÓLICOS, LIVRES OU INCORPORADOS EM
HIDROGÉIS, NA DIFERENCIAÇÃO CELULAR E BIOMINERALIZAÇÃO
PARA TERAPIA ENDODÔNTICA**

Comissão Julgadora

**Tese para obtenção do grau de Doutora em Ciências, área de Saúde Bucal da
Criança**

Presidente e orientador: Cristiane Duque

2º Examinador: Thais Marchini de Oliveira Valarelli

3º Examinador: Marcelle Danelon

4º Examinador: Eloi Dezan

5º Examinador: Renata Toledo Alves

DADOS CURRICULARES

Geórgia Rondó Peres

NASCIMENTO: 09 de agosto de 1995, Presidente Venceslau, São Paulo, Brasil

FILIAÇÃO: Márcio José Chicalé da Silva, Lívia Rondó Peres

2025, Mestre e Doutora em Ciência Odontológica, na área de Saúde Bucal da Criança, pela Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA/UNESP). Realizou Estágio de Doutorado Sanduíche no período de abril a outubro de 2024 na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (Porto, Portugal), com bolsa do Programa CAPES-Print. É Especialista em Ortodontia, com atualização em Odontopediatria, e graduada em Odontologia pela Universidade do Oeste Paulista (2018). Desenvolveu projetos de extensão na Bebê Clínica da FOA/UNESP e atuou como Professora Supervisora (2023–2024) na disciplina de Ortodontia do curso de Graduação em Odontologia (períodos integral e noturno) da FOA/UNESP. Possui experiência nas áreas de Materiais Dentários, Biologia Celular, Microbiologia, Desmineralização e Remineralização Dentária, além de Revisões Sistemáticas.

“Mar calmo nunca fez bom marinheiro.”

Provérbio popular

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho, em primeiro lugar, a Deus, por me permitir viver este momento, por me conceder discernimento e paciência, por me proteger de toda maldade e por me amparar nos momentos difíceis.

Agradeço imensamente à **minha família**, por ter me dado todo apoio quando mais precisei e, mesmo sem entender muitas coisas a respeito da pós-graduação, sempre participarem, me apoiarem e lutarem essa luta comigo. Essa vitória também é deles.

Agradeço ao **meu namorado**, pela paciência, companheirismo, conforto, amizade e amparo que recebi ao longo desses anos. Para mim, foi imprescindível.

Agradeço a minha orientadora, **Cristiane Duque**, a mulher mais incrível, humana e paciente que já conheci, e sem a qual nada disso seria possível. Obrigada, professora! A senhora viveu comigo esse sonho e sempre me amparou, não sendo apenas uma simples orientadora, mas uma mãe, amiga e protetora. Os ensinamentos que recebi ao longo do doutorado fizeram toda diferença e contribuíram muito para o meu profissional. Nunca irei me esquecer.

Agradeço ao meu melhor amigo **Gabriel**, que dividiu comigo a experiência do doutorado sanduíche e muitos momentos ao longo desses anos. Não é para mim apenas um amigo, mas um mentor, que colaborou diretamente para minha maturidade profissional. Obrigada por ter me ensinado tanto e por ter me dado tantas oportunidades. Sem você, também não teria sido possível. Deus cuida de mim nos detalhes, e você foi e é para mim um presente.

Agradeço à minha amiga **Tamires**, que, desde que cheguei em Araçatuba, tivemos um encontro de almas. Obrigada por toda parceria, por ter dividido comigo o nosso lar por esses anos e por ter sempre torcido por mim. Na pós-graduação, posso dizer sem medo de que fiz amigos para o resto da minha vida.

Agradeço ao **Victor Martin**, que me acompanhou diretamente nos experimentos na Universidade do Porto. Sem dúvidas, um dos profissionais mais brilhantes com quem já trabalhei. Obrigada pela paciência e pela excelência com que executou ao meu lado os experimentos da minha tese.

Agradeço à professora **Maria Helena**, minha orientadora do Doutorado Sanduíche. Uma mulher de fibra, mas com muita gentileza, plenitude e educação. Além de ser uma

professora brilhante e admirável, com certeza é uma inspiração para mim em muitos sentidos.

Agradeço às minhas amigas **Mayra** e **Marcella**. Mayra, minha amiga pró-ativa e divertida, que dividiu comigo a experiência maravilhosa do doutorado sanduíche; e Marcella, minha doce e querida amiga, que me alegrou em muitos dias tristes em Araçatuba.

Agradeço à **Carla Batista**, que tornou meus dias no Porto felizes e fez do meu aniversário de 2024 um dos mais felizes que já vivi. Te levarei eternamente em meu coração.

Agradeço à **Mayumi**, amiga especial que pude dividir a casa e experiências muito boas no Porto, vou levar para sempre em meu coração.

Agradeço **aos amigos** que fiz no laboratório da Universidade do Porto, pessoas educadas, com bom senso de coletivo e que tornavam a jornada de trabalho muito agradável e prazerosa.

Agradeço às amigas **Juliana e Luciana**, que me receberam em sua casa quando precisei realizar minha pesquisa na cidade de Araraquara. Mais pessoas que foram presentes dados a mim pela pesquisa.

Agradeço ao meu amigo **Jesse**, que me ensinou e orientou assim que iniciei meu trabalho com células. Foi para mim uma nova metodologia, e ele sempre esteve disposto a me ajudar em tudo que eu precisei.

Agradeço à minha amiga **Renata**, uma parceira de trabalho incrível, que sempre esteve disposta a me ajudar e a me ensinar tudo o que sabia. Obrigada, Rê, você faz parte da minha história na pós-graduação.

Agradeço à **Jackeline Amaral**, que esteve ao meu lado em momentos na clínica, atuando de modo doce, tranquilo, mas com firmeza. Ela me proporcionou boas experiências práticas.

Agradeço à **Priscila**, amiga que fiz na pós-graduação em Araçatuba e com quem dividi muitos bons momentos ao longo desses anos. Além disso, tivemos uma ótima parceria no trabalho, que fez e faz toda diferença para mim.

Agradeço ao professor **Carlos Alberto de Souza Costa** e sua equipe, em especial ao **Rafael**, por me receberem tão bem no laboratório de Araraquara e me fornecerem tudo que eu precisava para finalizar minha pesquisa.

Agradeço ao professor **Marlus Chorilli** e sua equipe, em especial, ao **Jonatas**. Obrigada por contribuírem com as análises que eu precisava para minha pesquisa.

Agradeço ao professor **Emerson Camargo** e a **Maria**, aluna de doutorado da UFSCAR

que foi essencial para que eu consegui finalizar as análises químicas dos meus géis.

Agradeço às amigas que fiz no Departamento em Araçatuba, em especial **Cláudia, Isabela Ferreira e Isabela Gomes**. O sorriso e carinho de vocês me confortaram nas vezes em que precisei estar naquele ambiente.

Agradeço às minhas **amigas de infância** de **Presidente Venceslau**, que sempre me incentivaram, me apoiaram e estiveram comigo durante esses anos. Mesmo não estando fisicamente presentes, estavam comigo nos meus pensamentos.

Agradeço às minhas amigas **Allana e Haylla**. A doçura de vocês me salvou em vários momentos desagradáveis no ambiente dos pós. São pessoas que guardo com muito carinho em meu coração.

Agradeço às professoras **Cristina Antonialli e Cristhiane do Amaral**, que me fizeram excelentes considerações no meu EGQ, as quais irão melhorar consideravelmente minha tese. Agradeço ao **Mário** e ao **Marcel e Cristiane Lui**, que são os excelentes funcionários que tive contato na Universidade de Araçatuba, e sem eles nada funcionaria do mesmo jeito, são extremamente importantes e necessários.

Agradeço ao professor **Rogério Mendonça**, que me ensinou muito sobre ortodontia e me concedeu a oportunidade de realizar estágio docência na disciplina de ortodontia da Universidade de Araçatuba. Acrescentou muito ao meu profissional.

Agradeço à **Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto**, por me acolher e me permitir viver meu doutorado sanduíche em um ambiente saudável, com recursos e prazeroso de trabalhar.

Agradeço à **Faculdade de Odontologia de Araçatuba**, por me permitir vivenciar essa experiência na pós-graduação e viver essa intensa jornada.

Agradeço aos professores que aceitaram compor minha banca de defesa. Cada um deles, **Thaís, Eloi, Marcelle, Renta, Fabíola, Aimee e Amanda** foram escolhidos por mim, com carinho e profunda admiração.

Este trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, e também pela bolsa de Doutorado Sanduíche.

PERES GR. Potencial de diferenciação celular e biomineralização de ácidos fenólicos veiculados ou não veiculados em hidrogéis para terapia endodôntica [Tese]. Doutorado em Ciência, área de Saúde bucal da criança, Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

RESUMO GERAL

Compostos fenólicos de origem vegetal, em especial os ácidos fenólicos, têm demonstrado capacidade de modular a diferenciação celular e estimular a biomineralização, além de apresentarem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Esses compostos também são capazes de reduzir o estresse oxidativo, regular vias de sinalização celular e favorecer a viabilidade e atividade funcional de células envolvidas na regeneração tecidual, destacando-se como candidatos promissores para aplicação em terapias endodônticas regenerativas. Este estudo foi dividido em três capítulos e tiveram como objetivos: (capítulo 1) realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos dos ácidos fenólicos na osteogênese e mineralização óssea; (capítulo 2) avaliar o potencial indutor de diferenciação e biomineralização desses compostos em células-tronco da polpa dentária humana (hDPCs) e células-tronco mesenquimais da medula óssea humana (hBMSCs); e (capítulo 3). Sintetizar hidrogéis termorresponsivos de quitosana-g-PNVCL por copolimerização enxertada, seguidos de purificação, liofilização e reidratação, incorporando ácido cafeico (CAF) ou ácido cinâmico (CIN) na concentração de 600 µg/mL, e caracterizar as formulações quanto à termorresponsividade e estabilidade da matriz polimérica. Para o capítulo 1, a revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA-ScR e incluiu estudos in vitro e in vivo avaliando desfechos relacionados ao tecido ósseo. Para o Capítulo 2, as células foram expostas a concentrações seriadas dos ácidos fenólicos (500, 125, 62, 31, 8 µg/mL) e do controle hidróxido de cálcio, sendo selecionadas concentrações não citotóxicas para análises de viabilidade, atividade de fosfatase alcalina (ALP), formação de nódulos mineralizados e expressão de marcadores dentinogênicos (RUNX2, DSPP, MEPE, IBSP, COL1A1 e ALPL) e osteogênicos (RUNX2, SPP1, BGLAP, COL1A1 e ALPL. No Capítulo 3, eluidos dos hidrogéis contendo CAF ou CIN (CAF-gel e CIN-gel) foram avaliados quanto à atividade metabólica, atividade de ALP e nódulos mineralizados, bem como avaliar a expressão dos genes RUNX2, SP7, ALP, SPP1 e BGLAP das células hBMSCs. Os resultados do capítulo 1 mostraram que os

ácidos fenólicos, especialmente CHL e CAF, apresentam efeitos osteopromotores e anti-reabsortivos. No Capítulo 2, CIN, CHL, FER e CUM mostraram-se biocompatíveis e capazes de Aumentar a atividade de ALP e a formação de matriz mineralizada em hDPCs e hBMSCs. No Capítulo 3, hidrogéis contendo CAF ou CIN foram citocompatíveis, exibiram propriedades reológicas adequadas e estimularam respostas osteogênicas, com melhor desempenho observado para CIN-Gel. Conclui-se que os ácidos fenólicos, tanto isolados quanto incorporados em hidrogéis apresentam potencial para modular a diferenciação celular e induzir biomineralização dentinária/óssea, configurando-se como alternativas promissoras para aplicação em endodontia regenerativa.

Palavras-chave: ácidos fenólicos, osso, dentina, células da polpa, fosfatase alcalina, mineralização, expressão gênica, hidrogéis, dentes permanentes jovens.

PERES GR. Cellular differentiation potential and biomineralization of phenolic acids isolated or incorporated in hydrogels for endodontic therapy [Tese]. Doutorado em Ciência, área de Saúde bucal da criança, Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

GENERAL ABSTRACT

Phenolic compounds of plant origin, particularly phenolic acids, have demonstrated the ability to modulate cellular differentiation and stimulate biomineralization, in addition to exhibiting antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties. These compounds are also capable of reducing oxidative stress, regulating cellular signaling pathways, and promoting the viability and functional activity of cells involved in tissue regeneration, highlighting their potential as promising candidates for application in regenerative endodontic therapies. This study was divided into three chapters with the following objectives: (Chapter 1) to conduct a systematic review on the effects of phenolic acids on osteogenesis and bone mineralization; (Chapter 2) to evaluate the differentiation-inducing and biomineralization potential of these compounds in human dental pulp stem cells (hDPCs) and human bone marrow mesenchymal stem cells (hBMSCs); and (Chapter 3) to synthesize thermoresponsive chitosan-g-PNVCL hydrogels via graft copolymerization, followed by purification, lyophilization, and rehydration, incorporating caffeic acid (CAF) or cinnamic acid (CIN) at a concentration of 600 µg/mL, and to characterize the formulations regarding thermoresponsiveness and polymeric matrix stability. For Chapter 1, the systematic review followed the PRISMA-ScR guidelines and included in vitro and in vivo studies assessing outcomes related to bone tissue. In Chapter 2, the cells were exposed to serial concentrations of phenolic acids and the control calcium hydroxide, and non-cytotoxic concentrations were selected for analyses of viability, alkaline phosphatase (ALP) activity, formation of mineralized nodules, and expression of dentinogenic markers (RUNX2, DSPP, MEPE, IBSP, COL1A1, and ALPL) and osteogenic markers (RUNX2, SPP1, BGLAP, COL1A1, and ALPL). In Chapter 3, eluates from hydrogels containing CAF or CIN (CAF-gel and CIN-gel) were evaluated for metabolic activity, ALP activity, and mineralized nodule formation, as well as gene expression of RUNX2, SP7, ALP, SPP1, and BGLAP in hBMSCs. The hydrogels were also characterized using rheological methods. The results from Chapter 1 showed that phenolic acids, especially chlorogenic acid (CHL) and caffeic acid (CAF), exhibit osteoinductive and anti-resorptive effects. In Chapter 2, CIN, CHL, FER, and CUM were shown

to be biocompatible and capable of increasing ALP activity and mineralized matrix formation in hDPCs and hBMSCs. In Chapter 3, hydrogels containing CAF or CIN were cytocompatible, exhibited suitable rheological properties, and stimulated osteogenic responses, with better performance

observed for CIN-Gel. It is concluded that phenolic acids, both alone and incorporated into hydrogels, have the potential to modulate cell differentiation and induce dentin/bone biomineralization, representing promising alternatives for application in regenerative endodontics.

Keywords: phenolic acids, bone, dentine, pulp cells, alkaline phosphatase, mineralization, gene expression, hydrogels, young permanent teeth.

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO GERAL

Figura 1. Estrutura química de alguns ácidos fenólicos pertencentes ao grupo dos ácidos hidroxicinâmicos 7

CAPÍTULO 1. PHENOLIC ACIDS AS MODULATORS OF BONE METABOLISM: A SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE

Figure 1. Flow diagram of search in databases according to PRISMA-ScR Statement 37

CAPÍTULO 2. MODULATION OF OSTEO/ODONTOGENIC MARKERS BY PHENOLIC ACIDS IN DENTAL PULP AND BONE-MARROW STEM CELLS FOR REGENERATIVE ENDODONTICS

Figure 1. Timelines and treatments for the experimental assays used in the present study..... 63

Figure 2. Metabolic activity on days 1 (A), 3 (B), and 7 (C) in hDPCs exposed to the compounds at different concentrations. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$ 67

Figure 3. Metabolic activity on days 1 (A), 3 (B), and 7 (C) in hBMSCs exposed to the compounds at different concentrations. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$ 68

Figure 4. Alkaline phosphatase (ALP) activity on days 14 (A), and 21 (B) in hDPCs exposed to the compounds at different concentrations. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$ 69

Figure 5. Alkaline phosphatase (ALP) activity on days 14 (A), and 21 (B) in HBMCs exposed to the compounds at different concentrations. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$ 70

Figure 6. Mineralized content on day 21 (A) in hDPCs exposed to the compounds at different concentrations. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$. (B) Representative micrographs of Alizarin Red staining for each compound at 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and the control. 71

Figure 7. Mineralized content on day 21 (A) in hBMSCs exposed to the compounds at different concentrations. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$. (B) Representative micrographs of Alizarin Red staining for each compound at 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and the control 72

Figure 8. Relative RNA expression (RT-qPCR) for each specific gene on day 14 in hDPCs exposed to the compounds at 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$ 73

Figure 9. Relative RNA expression (RT-qPCR) for each specific gene on day 14 in HBMCs exposed

to the compounds at 8 µg/mL. # Significantly different from the control, normalized to 100%. $p < 0.05$ 74

CAPÍTULO 3. CYTOTOXICITY AND OSTEOGENIC POTENTIAL OF PHENOLIC-ACID – FUNCTIONALIZED PNVC/CHITOSAN HYDROGELS FOR ENDODONTIC THERAPY

Figure 1. Synthesis of hydrogels through the chemical reaction between PNVC and chitosan and subsequently loaded with caffeic acid or cinnamic acid 86

Figure 2. Flow rheograms of PNVC-chitosan hydrogels: A: Blank-Gel; B: CIN-Gel and C: CAF-gel. Filled squares represent the upward curve, and empty squares represent the downward curve. Analysis was performed at 37°C. 90

Figure 3. Temperature sweep demonstrating storage modulus G' (filled circles) and loss modulus (filled squares) of hydrogels: A. Blank-Gel, B – CIN-Gel and C – CAF-Gel..... 92

Figure 4. Metabolic activity on days 1 (A), 3 (B), 7 (C), 14 (C) and 21 (D) days in hBMSCs exposed to the hydrogels leachates. #Significantly different from the control, normalized to 1. $p < 0.05$ 93

Figure 5. Alkaline phosphatase (ALP) activity on days 14 (A), and 21 (B) in hBMSCs after exposure to the hydrogels leachates. # Significantly different from the control, normalized to 100%. * Significantly different from CAF-Gel - $p < 0.05$. (C) Cytochemical staining of fixed cultures of hBMSCs after treatment 94

Figure 6. Mineralized content on day 14 (A) and 21 (B) in in hBMSCs after exposure to the hydrogel's 95

Figure 7. Relative RNA expression (RT-qPCR) for each specific gene on day 14 in hBMSCs after exposure to the hydrogels leachates. # Significantly different from the control, normalized to 1. * Significantly different from CAF-Gel - $p < 0.05$. ## $p < 0.01$ 96

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1. PHENOLIC ACIDS AS MODULATORS OF BONE METABOLISM: A SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE

Table 1. General data from included *in vitro* studies 38

Table 2. General data from included *in vivo* studies..... 48

CAPÍTULO 3. CYTOTOXICITY AND OSTEOGENIC POTENTIAL OF PHENOLIC-ACID-FUNCTIONALIZED PNVC/CHITOSAN HYDROGELS FOR ENDODONTIC THERAPY

Table 1. Flow behavior (n) and Consistency index (K) obtained for the hydrogels tested in the study 91

Table 2. Viscoelastic parameters (G' , G'' and $\tan \delta$) of hydrogels tested in the study 91

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	16
OBJETIVOS	21
CAPÍTULO 1. PHENOLIC ACIDS AS MODULATORS OF BONE METABOLISM: A SCOPING REVIEW OF PRECLINICAL EVIDENCE.....	22
Abstract	22
1. Introduction.....	23
2. Materials and methods.....	24
3. Results	26
4. Discussion	39
5. Conclusion	43
6. References.....	43
CAPÍTULO 2. MODULATION OF OSTEO/ODONTOGENIC MARKERS BY PHENOLIC ACIDS IN DENTAL PULP AND BONE-MARROW STEM CELLS FOR REGENERATIVE ENDODONTICS.....	84
Abstract	84
1. Introduction.....	85
2. Materials and Methods.....	86
3. Results	90
4. Discussion	99
5. Conclusion	103
6. References.....	103
CAPÍTULO 3. CYTOCOMPATIBILITY AND OSTEOGENIC POTENTIAL OF PHENOLIC-ACID –.....	108
FUNCTIONALIZED PNVC/CHITOSAN HYDROGELS FOR ENDODONTIC THERAPY.....	108
Abstract	108
1. Introduction.....	109
2. Material and methods	111
3. Results	115
4. Discussion	123
5. References.....	126
CONCLUSÃO FINAL	132
REFERÊNCIAS GERAIS	133

INTRODUÇÃO GERAL

A ocorrência de traumatismos dentários ou lesões de cárie profunda podem afetar a vitalidade pulpar e interromper o desenvolvimento completo dos canais radiculares e o fechamento apical em dentes permanentes jovens (Rafter, 2005; Iglesias-Linares et al., 2013). Historicamente, o tratamento de dentes permanentes com ápice aberto foi guiado pelas condições de vitalidade pulpar. Para dentes vitais indica-se a pulpotomia, que consiste na remoção da polpa coronária comprometida, preservando a polpa radicular, culminando no desenvolvimento radicular pelo processo de apicigênese. No caso de necrose pulpar e eventual comprometimento dos tecidos periapicais, a técnica convencional indicada é a apicificação que promove a formação de uma barreira calcificada por materiais indutores de mineralização (AAE, 2004; Rafter, 2005). Entretanto, a apicificação não promove aumento da espessura das paredes dentinárias e pode resultar no fechamento prematuro do ápice, gerando raízes curtas e frágeis, o que aumenta a susceptibilidade à fratura dentária (Andreasen et al., 2002; Iwaya et al., 2011).

O hidróxido de cálcio e agregado de trióxido mineral (MTA) são os materiais sintéticos mais indicados para o tratamento de dentes permanentes com comprometimento pulpar e/ou periapical. Estudos têm mostrado que estes materiais apresentam biocompatibilidade, relativa atividade antimicrobiana e capacidade de induzir a apicificação em dentes permanentes jovens (Sheehy e Roberts, 1997; Parirokh e Torabinejad, 2010). No entanto, há um crescente interesse no desenvolvimento de materiais biológicos capazes de promover a regeneração tecidual natural preservando as células indiferenciadas da polpa/periapicais e da bainha epitelial de Hertwig, essenciais para a formação da raiz (Jung et al., 2008; Iglesias-Linares et al., 2013). O contato desses materiais sintéticos com os tecidos vitais residuais pode impactar na capacidade de diferenciação das células estaminais e conseqüentemente na formação da raiz e no reparo ósseo periapical (Banchs e Trope, 2004). Apesar desses tratamentos frequentemente resultarem em melhora dos sinais e sintomas das patologias pulpares (Sheehy e Roberts, 1997; Parirokh e Torabinejad, 2010), oferecem benefício limitado para a continuidade do desenvolvimento radicular e preservação das funções pulpares adequadas em dentes permanentes jovem (Diogenes et al., 2014).

Terapias de regeneração endodôntica (RE) vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de restaurar as funções fisiológicas de estruturas do complexo dentino-pulpar e permitir a

formação radicular completa (Hargreaves et al., 2013; Marí-Beffa et al., 2017). As técnicas de RE envolvem uma fonte celular (células-tronco ou indiferenciadas), hidrogéis como *scaffolds*, bem como o emprego de biomoléculas que estimulem a proliferação e diferenciação celular (Hargreaves et al., 2018).

Células-tronco ou indiferenciadas são células multipotentes (d'Aquino et al., 2007) que apresentam ampla capacidade de autorrenovação e diferenciação (Gronthos et al. 2002, Huang et al. 2006, Maglione et al., 2017). Essas células estão presentes na polpa dentária - DPSC ou hDPC (Gronthos et al., 2002), na polpa de dentes decíduos – SHED (Miura et al. 2003), ligamento periodontal - PDLSC (Jo et al., 2007) e papila apical - SCAP (Huang et al., 2008). Mesmo em presença do processo inflamatório, células-tronco mesenquimais foram detectadas e apresentam resposta funcional quando estimuladas adequadamente (Alongi et al.; 2010, Liao et al; 2011). A análise de marcadores de diferenciação osteogênica após determinado tratamento proposto em células indiferenciadas permite avaliar a capacidade bioestimulatória de diferentes materiais e sua aplicabilidade no processo de regeneração ou reparo tecidual (d'Aquino et al. 2007; Wang et al. 2017). Dentre esses marcadores de mineralização estão a fosfatase alcalina (ALP – enzima responsável pela mineralização da matriz dentinária ou óssea); cuja expressão ocorre em células envolvidas no processo de mineralização, como os odontoblastos e osteoblastos, a proteína da matriz dentinária (DMP-1) e sialofosfoproteína dentinária (DSPP) que são proteínas não-colagenosas que participam da mineralização da dentina e maturação das fibras colágenas durante o processo de dentinogênese. Essas proteínas permanecem no interior do substrato dentinário, sendo liberadas em resposta às injúrias teciduais, para estimular odontoblastos primários a produzirem dentina terciária reacional ou induzem a diferenciação de células pulpares em odontoblastos, promovendo a formação de dentina terciária reparadora (Ferracane et al. 2010).

Novos compostos bioativos estão sendo estudadas no campo da regeneração endodôntica que sejam capazes de promover a desinfecção eficaz sem causar citotoxicidade, estimular a proliferação e a diferenciação celular e a biomineralização dos tecidos dentários e osso de suporte (Bottino et al., 2013, 2015; Kamocki et al., 2015; Asgary et al., 2014; Huang et al., 2016; Kumar et al., 2022). Os ácidos hidroxicinâmicos, compostos fenólicos derivados de plantas, têm recebido destaque na literatura devido à sua amplitude terapêutica, incluindo o

efeito antimicrobiano, anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor, anticancerígeno, entre outros (Deng et al., 2023). Esses compostos podem ser encontrados em diversos alimentos como café, frutas (mirtilo, maçã, laranja, manga, tomates), vegetais (cenoura, beringela), cereais e sementes (milho, trigo, nozes), vinho, cacau e chás (Di Lorenzo, et al., 2021). Podem ser encontrados em formas derivadas, tais como amidas (combinação com aminoácidos ou peptídeos) e ésteres (combinação com ácidos hidroxilados ou glicosídeos). Dentre os ácidos hidroxicinâmicos mais comuns estão: ácido cinâmico, ácido cafeico, ácido cumárico, ácido ferúlico e ácido clorogênico (Deng et al., 2023). Entre os derivados do ácido cafeico mais estudados está o éster fenetil do ácido cafeico ou CAPE (caffeic acid phenethyl ester). A **Figura 1** mostra a estrutura química de alguns ácidos fenólicos pertencente ao grupo dos ácidos hidroxicinâmicos.

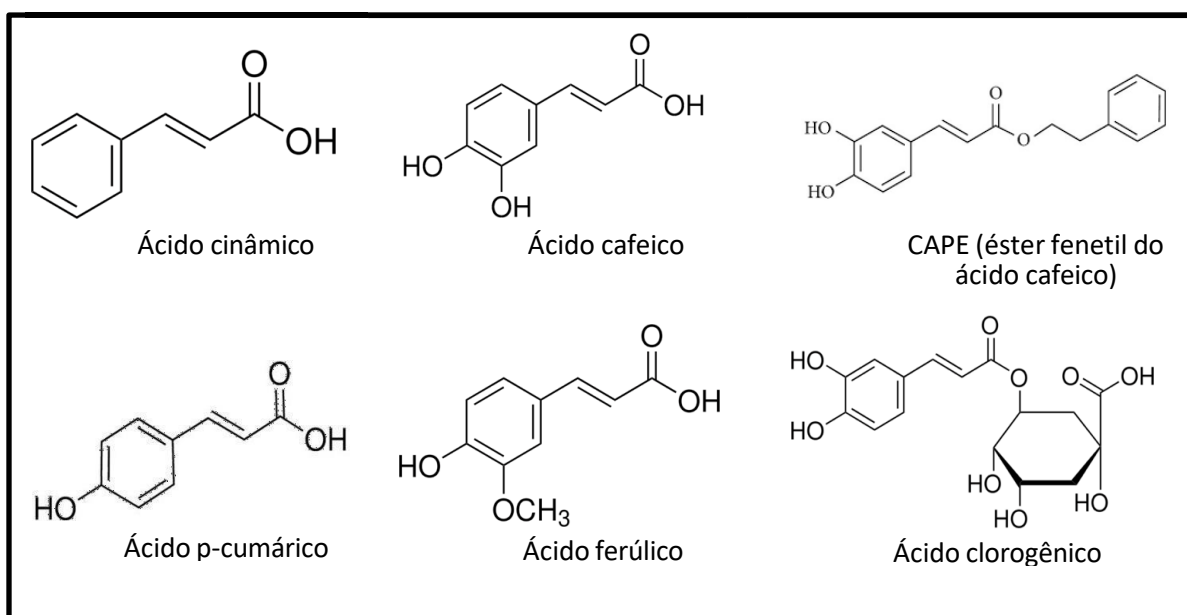


Figura 1. Estrutura química de alguns ácidos fenólicos pertencentes ao grupo dos ácidos hidroxicinâmicos.

Os derivados do ácido cinâmico têm sido investigados por suas propriedades biológicas, especialmente no contexto da osteogênese. O ácido cafeico apresenta efeitos promissores, aumentando a viabilidade e a proliferação de células osteoblásticas, além de estimular a mineralização da matriz e a deposição de cálcio, com potencial adicional de inibir a osteoclastogênese (Eukeuku et al., 2021). Estudos mostraram que o ácido cafeico aumentou a expressão de genes relacionados com osteoblastos, como proteína morfogenética -2 e -7

(BMP-2, BMP-7) e osteoblastogênese, como fator de transcrição relacionado a Runt (RUNX-2), ALP, colágeno (COL-I), osteocalcina (OSC) (Melguizo-Rodríguez et al., 2019). Em modelos animais, doses baixas de CAPE (10 $\mu\text{mol/kg}$, intraperitoneal, por 22-30 dias) levou ao aumento na formação e resistência óssea em ratos submetidos a osteotomia femoral ou a defeitos cranianos (Uçan et al., 2013; Erdem et al., 2014). Doses mais altas de CAPE (50-100 mmol/kg) em esponjas de gelatina não melhoraram significativamente a formação de novo osso (Kazancioglu et al., 2015). Da mesma forma, o CAPE também reduziu de forma eficaz a perda óssea, a produção de citocinas inflamatórias e o estresse oxidativo em ratos com periodontite mediada por LPS. (Kizildag et al., 2019).

O ácido p-cumárico também demonstrou, em modelos animais, favorecer o crescimento ósseo longitudinal por meio do aumento na expressão de IGF-1, indicando possível ação estimuladora na diferenciação celular em cartilagem de crescimento (Lee et al., 2018). Já o ácido ferúlico, amplamente reconhecido por sua forte atividade antioxidante, apresenta potencial para mitigar o estresse oxidativo e modular mecanismos inflamatórios associados à reabsorção óssea, podendo favorecer indiretamente a osteoblastogênese (Srinivasan et al., 2007; Liu et al., 2025). O ácido clorogênico, por sua vez, mostrou capacidade de estimular diretamente a diferenciação osteogênica de células-tronco da polpa dentária humana, ativando vias de sinalização relacionadas ao desenvolvimento ósseo, como Wnt/ Ca^{2+} , e aumentando a expressão de marcadores osteoblásticos (Hu et al., 2021).

Os ácidos fenólicos apresentam algumas limitações para a sua aplicação clínica, como baixa solubilidade, instabilidade, baixa biodisponibilidade, gosto e cheiro desagradáveis e rápida degradação por fatores ambientais, como enzimas, calor, interação com outros compostos (Albuquerque et al., 2021). Para superar essas desvantagens, sistemas de liberação de fármacos estão sendo estudados como métodos de armazenamento de biomoléculas, capazes de aumentar sua disponibilidade e bioatividade, além de melhorar a entrega dos compostos bioativos, bem como, permitir sua liberação controlada por um período prolongado (Ozkan et al., 2024). Dessa forma, hidrogéis injetáveis vêm sendo estudado como uma proposta terapêutica para a endodontia regenerativa, principalmente como carreadores de biomoléculas indutoras de mineralização (Dal- Fabro et al., 2025). Hidrogéis são definidos como redes poliméricas tridimensionais, porosas e reticuladas, incluindo componentes fibrosos e não fibrosos, que apresentam alta afinidade pela água. Podem ser obtidos a partir

de polímeros naturais ou sintéticos. Embora polímeros naturais, como colágeno, quitosana e ácido hialurônico, apresentem elevada biocompatibilidade e favoreçam as interações celulares, sua combinação com polímeros sintéticos permite aprimorar as propriedades mecânicas, a solubilidade e a responsividade a estímulos (como temperatura e pH) dos hidrogéis, resultando em materiais híbridos (Dal-Fabro et al., 2025).

Dentre os hidrogéis sintéticos, destaca-se o poli(N-vinilcaprolactama) (PNVCL), um hidrogel termossensível e termorreversível que transita do estado líquido para gel em temperatura próxima à fisiológica (~34 °C), retornando ao estado líquido quando resfriado, sem necessidade de reações químicas ou tratamentos adicionais (Sala et al., 2017). O PNVCL é facilmente injetável, biocompatível e não gera subprodutos tóxicos, apresentando grande potencial como veículo aquoso para administração de fármacos (Sala et al., 2017; Marsili et al., 2021). Além disso, esse sistema aumenta a solubilidade e a disponibilidade de compostos hidrofóbicos, prolonga o efeito terapêutico, reduz a frequência de administração e contribui para minimizar o risco de resistência bacteriana e os efeitos colaterais associados ao uso de antimicrobianos (Marsili et al., 2021). Estudos mostraram que PNVCL contendo o polifenol ampelopsina mostrou citocompatibilidade, potente efeito contra biofilmes multiespécies e efeito indutor de mineralização em células odontoblastóides, em concentrações distintas (Braga et al., 2022, 2023).

Co-polímeros de PNVCL e quitosana têm sido estudados visando combinar a biodegradabilidade do polímero natural com as propriedades termo-responsivas do polímero sintético (Gonzales-Urias et al., 2022). Adicionalmente, foi observado que a introdução de grupos fenólicos em estruturas de quitosana não somente altera as propriedades estruturais e físico-químicas (solubilidade, estabilidade térmica, cristalinas e propriedades reológicas) da quitosana, mas também aumenta notavelmente suas propriedades antioxidante, antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória, entre outras (Liu et al., 2013; Liu et al., 2017). Um estudo recente mostrou que hidrogéis injetáveis de quitosana combinado com poloxâmero contendo os ácidos cinâmico e cafeico exibiram citocompatibilidade e foram capazes de reduzir biofilmes interradiculares (Santos et al., 2025).

Considerando as propriedades terapêuticas já documentadas para os ácidos fenólicos e o fato da ausência de estudos avaliando as propriedades indutoras desses ácidos fenólicos sobre células indiferenciadas da polpa dentária (hDPC) e nem associados a hidrogéis de PNVCL

CONCLUSÃO FINAL

Os ácidos fenólicos, tanto isoladamente quanto incorporados em hidrogéis, apresentam expressivo potencial para modular a diferenciação celular e induzir a biomineralização dentinária e óssea. Esses compostos demonstraram capacidade de estimular vias osteogênicas, favorecer a formação de matriz mineralizada e manter níveis adequados de citocompatibilidade. A integração desses agentes bioativos a matrizes poliméricas contribui para melhorar sua estabilidade, liberação controlada e interação celular, ampliando ainda mais sua aplicabilidade. Diante desses achados, os ácidos fenólicos configuram-se como alternativas promissoras para uso em abordagens de endodontia regenerativa, especialmente em protocolos voltados à reparação tecidual e ao tratamento de dentes permanentes imaturos.

REFERÊNCIAS GERAIS

1. Albuquerque, B. R., Heleno, S. A., Oliveira, M. B. P. P., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2021). Phenolic compounds: Current industrial applications, limitations and future challenges. *Food & Function*, *12*(1), 14–29. <https://doi.org/10.1039/d0fo02324h>
2. Alongi, D. J., Yamaza, T., Song, Y., Fouad, A. F., Romberg, E. E., Shi, S., Tuan, R. S., & Huang, G. T. (2010). Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential. *Regenerative Medicine*, *5*(4), 617–631.
3. American Association of Endodontics. (2004). Guide to clinical endodontics (4th ed.). *American Association of Endodontics*.
4. Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology*, *18*(3), 134–137. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x>
5. Asgary, S., Nazarian, H., Khojasteh, A., & Shokouhinejad, N. (2014). Gene expression and cytokine release during odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells induced by two endodontic biomaterials. *Journal of Endodontics*, *40*(3), 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.09.017>
6. Banchs, F., & Trope, M. (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: New treatment protocol? *Journal of Endodontics*, *30*(4), 196–200.
7. Bottino, M. C., Kamocki, K., Yassen, G. H., Platt, J. A., Vail, M. M., Ehrlich, Y., Spolnik, K. J., & Gregory, R. L. (2013). Bioactive nanofibrous scaffolds for regenerative endodontics. *Journal of Dental Research*, *92*(11), 963–969.
8. Bottino, M. C., Yassen, G. H., Platt, J. A., Labban, N., Windsor, L. J., Spolnik, K. J., & Bressiani, A. H. (2015). A novel three-dimensional scaffold for regenerative endodontics: Materials and biological characterizations. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, *9*(11), e116–e123.
9. Braga, G. P. A., Caiaffa, K. S., Pereira, J. A., Santos, V. R. D., Souza, A. C. A., Ribeiro, L. D. S., Camargo, E. R., Prakki, A., & Duque, C. (2022). Microbiological properties and cytotoxicity of PNVL hydrogels containing flavonoids as intracanal medication for endodontic therapy. *Journal of Functional Biomaterials*, *13*(4), 305. <https://doi.org/10.3390/jfb13040305>
10. Braga, G. P. A., Caiaffa, K. S., Rabelo, R. L., Santos, V. R. D., Souza, A. C. A., Ribeiro, L. D. S., Camargo, E. R., Prakki, A., & Duque, C. (2023). Cytotoxicity and biomineralization potential of flavonoids incorporated into PNVL hydrogels. *Journal of Functional Biomaterials*, *14*(3), 139. <https://doi.org/10.3390/jfb14030139>.
11. Dal-Fabbro, R., Daghery, A., Anselmi, C., Soares, I. P. M., Reis-Prado, A. H. D., Oliveira, P. H. C., & Bottino, M. C. (2025). Recent advances in injectable hydrogel biotherapeutics for regenerative dental medicine. *Macromolecular Bioscience*, *25*(10), e00096. <https://doi.org/10.1002/mabi.202500096>

12. Deng, H., Xu, Q., Guo, H. Y., Huang, X., Chen, F., Jin, L., Quan, Z. S., & Shen, Q. K. (2023). Application of cinnamic acid in the structural modification of natural products: A review. *Phytochemistry*, *206*, 113532. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113532>
13. Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and human health: The role of bioavailability. *Nutrients*, *13*(1), 273. <https://doi.org/10.3390/nu13010273>
14. Diogenes, A. R., Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2014). Translational science in disinfection for regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*, *40*(4 Suppl), S52–S57. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.019>.
15. Ekeuku, S. O., Pang, K. L., & Chin, K. Y. (2021). Effects of caffeic acid and its derivatives on bone: A systematic review. *Drug Design, Development and Therapy*, *15*, 259–275. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S287280>
16. Erdem, M., Gulabi, D., Sen, C., Sahin, S. A., & Bozdog, E. (2014). Effects of caffeic acid phenethyl ester and melatonin on distraction osteogenesis: An experimental study. *SpringerPlus*, *3*, 8. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-8>.
17. Ferracane, J. L., Cooper, P. R., & Smith, A. J. (2010). Can interaction of materials with the dentin– pulp complex contribute to dentin regeneration? *Odontology*, *98*(1), 2–14. <https://doi.org/10.1007/s10266-009-0113-8>.
18. Gonzalez-Urias, A., Licea-Claverie, A., Sañudo-Barajas, J. A., & González-Ayón, M. A. (2022). NVCL-based hydrogels and composites for biomedical applications: Progress in the last ten years. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(9), 4722. <https://doi.org/10.3390/ijms23094722>.
19. Gronthos, S., Brahim, J., Li, W., Fisher, L. W., Cherman, N., Boyde, A., DenBesten, P., Robey, P. G., & Shi, S. (2002). Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *Journal of Dental Research*, *81*(8), 531–535. <https://doi.org/10.1177/154405910208100806>
20. Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options: Biological basis of regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, *39*(3 Suppl), S30–S43. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.025>.
21. Hargreaves, K. M., Geisler, T., Henry, M., & Wang, Y. (2008). Regeneration potential of the young permanent tooth: What does the future hold? *Journal of Endodontics*, *34*, S51–S56. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.02.032>
22. Hu, X., Wang, L., He, Y., Wei, M., Yan, H., & Zhu, H. (2021). Chlorogenic acid promotes osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells through Wnt signaling. *Stem Cells and Development*, *30*(12), 641–650. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0193>.
23. Huang, C. C., Narayanan, R., Alapati, S., & Ravindran, S. (2016). Exosomes as biomimetic tools for stem cell differentiation: Applications in dental pulp tissue regeneration. *Biomaterials*, *111*, 103–115.
24. Huang, G. T., Sonoyama, W., Liu, Y., Liu, H., Wang, S., & Shi, S. (2008). The hidden treasure in apical papilla: The potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *Journal of Endodontics*, *34*(6), 645–651.

25. Iglesias-Linares, A., Yáñez-Vico, R. M., Sánchez-Borrego, E., Moreno-Fernández, A. M., Solano-Reina, E., & Mendoza-Mendoza, A. (2013). Stem cells in current pediatric dentistry practice. *Archives of Oral Biology*, *58*(3), 227–238.
26. Iwaya, S., Ikawa, M., & Kubota, M. (2011). Revascularização de um dente permanente imaturo com abscesso perirradicular após luxação. *Dental Traumatology*, *27*, 55–58.
27. Jo, Y. Y., Lee, H. J., Kook, S. Y., Choung, H. W., Park, J. Y., Chung, J. H., Choung, Y. H., Kim, E. S., Yang, H. C., & Choung, P. H. (2007). Isolation and characterization of postnatal stem cells from human dental tissues. *Tissue Engineering*, *13*(4), 767–773.
28. Jung, I. Y., Lee, S. J., & Hargreaves, K. M. (2008). Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: A case series. *Journal of Endodontics*, *34*(7), 876–887.
29. Kamocki, K., Nör, J. E., & Bottino, M. C. (2015). Dental pulp stem cell responses to novel antibiotic-containing scaffolds for regenerative endodontics. *International Endodontic Journal*, *48*(12), 1147–1156.
30. Kazancıoğlu, H. O., Bereket, M. C., Ezirganlı, S., Aydın, M. S., & Aksakalli, S. (2015). Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing in calvarial defects. *Acta Odontologica Scandinavica*, *73*(1), 21–27. <https://doi.org/10.3109/00016357.2014.942876>.
31. Khan, K. A., Kumar, N., Nayak, P. G., et al. (2013). Impact of caffeic acid on aluminium chloride-induced dementia in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *65*(12), 1745–1752. <https://doi.org/10.1111/jphp.12126>.
32. Kızıldağ, A., Arabacı, T., Albayrak, M., Taşdemir, U., Şenel, E., Dalyanoğlu, M., & Demirci, E. (2019). Therapeutic effects of caffeic acid phenethyl ester on alveolar bone loss in rats with endotoxin-induced periodontitis. *Journal of Dental Sciences*, *14*(4), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2019.03.011>.
33. Kumar, N., Maher, N., Amin, F., Ghabbani, H., Zafar, M. S., Rodríguez-Lozano, F. J., & Oñate-Sánchez, R. E. (2022). Biomimetic approaches in clinical endodontics. *Biomimetics*, *7*(4), 229. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7040229>.
34. Lee, J. H., Chung, Y. H., Kim, H. H., Bang, J. S., Jung, T. W., Park, T., Park, J., Kim, U., Lee, S. H., & Jeong, J. H. (2018). *p*-Coumaric acid stimulates longitudinal bone growth through increasing the serum production and expression levels of insulin-like growth factor 1 in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *505*(4), 1103–1106. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.046>.
35. Liang, G., Shi, B., Luo, W., & Yang, J. (2015). The protective effect of caffeic acid on global cerebral ischemia–reperfusion injury in rats. *Behavioral and Brain Functions*, *11*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12993-015-0069-5>.
36. Liao, J., Al Shahrani, M., Al-Habib, M., Tanaka, T., & Huang, G. (2011). Cells isolated from inflamed periapical tissue express mesenchymal stem cell markers and are highly osteogenic. *Journal of Endodontics*, *37*(9), 1217–1224. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.06.005>.
37. Liu, J., Guan, Y., Yang, L., Fang, H., Sun, H., Sun, Y., Yan, G., Kong, L., & Wang, X. (2025).

- Ferulic acid as an anti-inflammatory agent: Insights into molecular mechanisms, pharmacokinetics and applications. *Pharmaceuticals*, 18(6), 912. <https://doi.org/10.3390/ph18060912>.
38. Marí-Beffa, M., Segura-Egea, J. J., & Díaz-Cuenca, A. (2017). Regenerative endodontic procedures: A perspective from stem cell niche biology. *Journal of Endodontics*, 43(1), 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.09.002>.
- Marsili, L., Dal Bo, M., Berti, F., & Toffoli, G. (2021). Chitosan-based biocompatible copolymers for thermoresponsive drug delivery systems: On the development of a standardization system. *Pharmaceutics*, 13(11), 1876. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111876>.
39. Melguizo-Rodríguez, L., Manzano-Moreno, F. J., Illescas-Montes, R., et al. (2019). Bone protective effect of extra-virgin olive oil phenolic compounds by modulating osteoblast gene expression. *Nutrients*, 11(8), 1722. <https://doi.org/10.3390/nu11081722>.
40. Miura, M., Gronthos, S., Zhao, M., Lu, B., Fisher, L. W., Robey, P. G., & Shi, S. (2003). SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(10), 5807–5812. <https://doi.org/10.1073/pnas.0937635100>.
41. Ozhan, G., Ceyhan, T., Çatalkaya, G., Rajan, L., Ullah, H., Daglia, M., & Capanoglu, E. (2024). Encapsulated phenolic compounds: Clinical efficacy of a novel delivery method. *Phytochemical Reviews*, 23, 781–819. <https://doi.org/10.1007/s11101-024-09859-9>.
- Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: A comprehensive literature review. Part I: Chemical, physical, and antibacterial properties. *Journal of Endodontics*, 36(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.006>.
42. Rafter, M. (2005). Apexification: A review. *Dental Traumatology*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x>.
- Sheehy, E. C., & Roberts, G. J. (1997). Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: A review. *British Dental Journal*, 183(7), 241–246. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809515>.
43. Srinivasan, M., Sudheer, A. R., & Menon, V. P. (2007). Ferulic acid: Therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 40(2), 92–100. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.40.92>.
44. Wang, Y. J., Zhang, H. Q., Han, H. L., Zou, Y. Y., Gao, Q. L., Yang, G. T. (2017). Taxifolin enhances osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells partially via NF-κB pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 490, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.005>.
45. Uçan, M. C., Koparal, M., Ağaçayak, S., Gunay, A., Ozgoz, M., Atilgan, S., & Yaman, F. (2013). Influence of caffeic acid phenethyl ester on bone healing in a rat model. *Journal of International Medical Research*, 41(5), 1648–1654. <https://doi.org/10.1177/0300060513490613>.
46. Zheng, C., Liu, X., & Zhu, J., et al. (2012). Preparation of cationic biodegradable dextran microspheres loaded with BSA and study on the mechanism of protein loading. *Drug*

Development and Industrial Pharmacy, 38, 137
653–658.
<https://doi.org/10.3109/03639045.2011.623708>.