



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

Trabalho de Conclusão de Curso

Efeitos da senescência celular na polpa dentária:
revisão de literatura

Maria Julia Alves da Silva

Brasília, 11 de novembro de 2025

Maria Julia Alves da Silva

**Efeitos da senescência celular na polpa dentária:
revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia

Orientadora: Taia Maria Berto Rezende

Coorientador: Johnny Carvalho da Silva

Brasília, 2025

Maria Julia Alves da Silva

**Efeitos da senescência celular na polpa dentária:
revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia, Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Data da defesa: 11 de novembro de 2025

Banca examinadora:

Prof. Dra. Taia Maria Berto Rezende, UnB (Orientadora)

M.e Johnny Carvalho da Silva (Coorientador)

Membro titular 1: Prof. Dra. Ana Livia Gomes Cornélio, UnB

Membro titular 2: Prof. Dr. Jacy Ribeiro de Carvalho Júnior, UnB

Membro suplente: Letícia Odagui Watanabe, PPGCS, UnB

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, que me sustentou em cada segundo, me dando força, coragem e sabedoria para continuar em cada semestre com fé, mesmo nos momentos de desânimo, solidão ou vontade de desistir. A Sua presença guiou cada passo desta caminhada, iluminou as minhas decisões e acalmou o meu coração diante das incertezas. Agradeço pelas oportunidades que Ele colocou no meu caminho, pelas pessoas que me ajudaram nesta jornada e pelas lições que aprendi com cada desafio. Reconheço que sem essa presença constante, juntamente com Sua graça e misericórdia, nada disso teria sido possível.

Aos meus pais, Valdivina e João Luiz, que nunca mediram esforços e sempre fizeram todos os sacrifícios possíveis para que eu tivesse uma educação de qualidade e realizasse os meus sonhos. Expresso a mais profunda gratidão pelo amor incondicional, cuidado e apoio em todos os momentos. Foram eles que acreditaram em mim, mesmo quando eu duvidava das minhas capacidades e quando o medo aparecia. O exemplo que sempre me deram é o que me motiva a ser melhor a cada dia, ser motivo de orgulho e poder recompensar tudo o que já fizeram por mim.

À minha avó, Joana, pelo carinho, pelas inúmeras orações e pelos conselhos sempre sábios. A sua ternura e fé foram um porto seguro ao longo deste percurso, lembrando-me sempre das minhas raízes e do valor da família.

Aos meus amigos que dividiram essa jornada comigo, em especial à Herendhyra, por ter sido uma amizade inesperada que acabou se tornando uma dupla inesquecível, sendo uma grande inspiração para o meu futuro profissional. Juntas enfrentamos desafios, rimos e comemoramos. A parceria que construímos ao longo dessa trajetória é, sem dúvida, uma das maiores recompensas que tive.

Ao meu diretor espiritual, padre Luiz Henrique, pelas orientações, pelas palavras de encorajamento e pela ajuda em manter o equilíbrio entre o crescimento acadêmico e espiritual. A sua escuta atenta e conselhos prudentes foram fundamentais para que eu trilhasse este caminho com propósito e perseverança.

Por fim, aos meus orientadores, Taia e Johnny, pela paciência, disponibilidade, atenção e dedicação ao longo deste processo. O conhecimento compartilhado, as críticas construtivas e o incentivo constante foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho, mas também para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

*“Porque todo o que é nascido de Deus vence o mundo; e esta é
a vitória que vence o mundo, a nossa fé.”*

(1 João 5:4)

RESUMO

A senescência celular é um processo caracterizado pela interrupção permanente do ciclo celular, sendo influenciado por diversos fatores, como fatores intrínsecos e extrínsecos do organismo. Sendo assim, diversos tipos celulares do corpo humano podem sofrer senescência, incluindo as células presentes na polpa dentária. Com o intuito de explorar esta temática, o presente estudo consiste em uma revisão de literatura acerca dos efeitos da senescência em células pulpares humanas, as quais podem sofrer diversos danos celulares, apresentar consequências nos processos de defesa e impactar clinicamente através da redução das estruturas pulpares e atrofia de vasos sanguíneos. Além disso, o efeito da senescência no complexo dentina-polpa e uma listagem de produtos odontológicos que podem induzir esse processo também foram abordados. Para tanto, foi realizada uma análise nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, e na literatura cinzenta através do *Google Scholar*. As palavras-chave utilizadas foram: *cellular senescence*; *pulp senescence*; *pulp dentin complex*, *pulp cells* e o período referente à literatura avaliada foi de 1999 a 2024. Através dessa pesquisa, verificou-se que até 2020 não havia um número considerável de trabalhos publicados sobre o tema, a partir de 2021, observou-se um crescimento no número destas publicações e 2024, foi o ano com maior crescimento. Desta busca, foram selecionados preferencialmente artigos em inglês, além de observar quais países, autores e instituições que mais produziram sobre o tema. Para uma discussão mais profunda, os sub-temas foram abordados: conceitos moleculares do processo de senescência, efeito da senescência no complexo dentina-polpa e levantamento de produtos odontológicos que poderiam afetar a senescência pulpar. Após a análise, observou-se que a literatura sobre esta temática ainda é incipiente, sendo necessários novos estudos.

ABSTRACT

Cellular senescence is a process characterized by the permanent interruption of the cell cycle, influenced by various factors, including intrinsic and extrinsic factors of the organism. Therefore, several cell types in the human body can undergo senescence, including the cells present in the dental pulp. With the aim of exploring this topic, the present study consists of a literature review on the effects of senescence on human pulp cells, which can suffer various cellular damages, present consequences in defense processes, and have a clinical impact through the reduction of pulp structures and atrophy of blood vessels. In addition, the effect of senescence on the dentin-pulp complex and a list of dental products that can induce this process were also addressed. To this end, an analysis was performed in the PubMed and SciELO databases, and in the grey literature through Google Scholar. The keywords used were: cellular senescence; pulp senescence; pulp dentin complex, pulp cells. The literature reviewed focused on the pulp dentin complex and pulp cells, spanning from 1999 to 2024. The research revealed that until 2020, there was not a significant number of published works on the topic; from 2021 onwards, there was an increase in the number of publications, with 2024 being the year with the greatest growth. The search prioritized articles in English, and also identified the countries, authors, and institutions that produced the most research on the subject. For a more in-depth discussion, the following sub-themes were addressed: molecular concepts of the senescence process, the effect of senescence on the dentin-pulp complex, and a survey of dental products that could affect pulp senescence. The analysis concluded that the literature on this topic is still incipient, and further studies are necessary.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 ANÁLISE DA LITERATURA E NÍVEL DE CONHECIMENTO CIENTÍFICO	13
3.2 ANÁLISE DE AUTORES/ INSTITUIÇÕES/ PAÍSES QUE PUBLICAM SOBRE O ASSUNTO	15
3.3 SENESCÊNCIA	18
3.4 SENESCÊNCIA EM CÉLULAS DA POLPA DENTÁRIA	22
3.5 IMPACTO DA SENESCÊNCIA NO COMPLEXO DENTINA-POLPA	25
3.6 INFLUÊNCIA DOS PRODUTOS ODONTOLÓGICOS NO ENVELHECIMENTO E/OU SENESCÊNCIA DO COMPLEXO DENTINO PULPAR	27
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
5. REFERÊNCIAS	33
6. APÊNDICE 1	38

1. INTRODUÇÃO

A senescência celular, muitas vezes confundida com o envelhecimento, é um processo que pode ser influenciado por fatores intrínsecos, como alterações genéticas, hormonais e metabólicas. Outrossim, também pode ser causado por fatores extrínsecos, como o estresse ambiental. Este processo também é caracterizado por uma série de alterações fenotípicas e genotípicas, sendo que dentre as inúmeras consequências ocasionadas por esse estado tem-se, alterações morfológicas, remodelação da cromatina e, especialmente, uma reprogramação metabólica, o que resulta na adoção de um fenótipo secretor associado à senescência (SASP) [1]. Ademais, a senescência pode ser ocasionada de maneira parácrina, através da estimulação de células vizinhas devido ao acúmulo de células senescentes, que agem na liberação do SASP [2]. Assim, esses mecanismos podem influenciar na proliferação, recrutamento e ativação de células imunológicas em tecidos envelhecidos, além da parada do ciclo celular [2].

No mais, a senescência celular pode ser desencadeada por múltiplas alterações genéticas induzidas por estresse oxidativo, DNA ou danos aos telômeros. O encurtamento dos telômeros foi a primeira característica molecular associada à senescência, ligado ao envelhecimento natural e produto do problema de replicação final do DNA, em que há uma sinalização para que as células parem de se dividir, protegendo assim a informação genética contida na mesma [3]. As células senescentes apresentam parada permanente do ciclo celular, aumento da expressão de inibidores do ciclo celular e alterações nas estruturas celulares e na expressão proteica [2]. Com isso, o encurtamento dos telômeros durante a proliferação culmina na desestabilização da alça do DNA telomérico e na abertura dos telômeros, gerando focos induzidos por disfunção dos telômeros (TIFs) que ativam a resposta a danos no DNA (DDR), eventualmente causando a parada do ciclo celular [3].

Ademais, o envelhecimento celular também é capaz de atingir o sistema imune, gerando um processo conhecido como imunossenescência, causador de diversas consequências no organismo, sendo a inflamação crônica fisiológica uma delas, que pode promover ainda mais a imunossenescência. A inflamação em decorrência do envelhecimento pode ocorrer de dois modos: de forma direta, comprometendo o metabolismo celular e ativando vias inflamatórias internas; e indiretamente, provocando o acúmulo de células

senescentes e a liberação de citocinas inflamatórias e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) através do SASP, que secreta principalmente as citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e interleucina-1 (IL-1) [1,2,4]. Além disso, o sistema imune inato, também pode sofrer com a senescência, onde nota-se como principais características uma redução na capacidade de processamento e apresentação de antígenos associada a uma resposta diminuída aos estímulos, mas mantendo um estado de ativação crônica. Por outro lado, a senescência do sistema imune adaptativo está associada à perda da diversidade do repertório de receptores de células T ou B e à formação de memória imunológica prejudicada [2].

De forma semelhante, o envelhecimento celular também pode atingir as células da polpa dentária, onde a densidade de odontoblastos diminui com o tempo e a resposta reparadora do complexo dentina-polpa é reduzida [5]. Como consequência, pode ocasionar uma redução na atividade dentinogênica e na viabilidade celular dos odontoblastos [5], também ocorre diminuição da resposta reparadora do complexo dentina-polpa [6], podendo deixar a polpa mais suscetível às agressões.

Em suma, com a senescência, a polpa dentária pode sofrer alterações como diminuição de tamanho e volume, calcificação das artérias pulpare, redução do número de células, diminuição da circulação sanguínea e da sensibilidade, podendo afetar a anatomia durante o tratamento endodôntico conservador, como o capeamento pulpar [7]. Além disso, alterações relacionadas à senescência celular também podem ser desencadeadas por situações estressantes como a doença cárie, bruxismo, trauma oclusal e fissuras dentárias que podem levar ao estresse pulpar [7].

Sendo assim, pode-se dizer que a senescência afeta a capacidade imunomoduladora, a capacidade de migração e a proliferação de células-tronco [8], que são uma importante fonte celular durante a renovação regular do tecido, mas também durante o reparo na polpa dentária [9]. Portanto, a senescência celular pode prejudicar a atuação das defesas pulpare e afetar o êxito dos procedimentos endodônticos conservadores [7], sendo fundamental a prevenção da senescência pulpar para preservar os danos teciduais e possibilitar a eficácia da conservação pulpar [8]. Em contrapartida, não apenas fatores biológicos podem vir a acarretar danos pulpare, mas também agentes químicos, como alguns materiais odontológicos, e agentes físicos que podem ser usados durante o tratamento odontológico [10]. Assim, nesta

revisão de literatura serão abordados os efeitos da senescência celular no contexto endodôntico, juntamente com produtos do ramo odontológico que atuam no complexo dentina-polpa e podem ocasionar a senescência celular.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do presente estudo, foram selecionados artigos com data de publicação entre 1999 e 2024. Ademais, as fontes de busca foram *PubMed* e *sciELO*, que não possuía artigos sobre o tema, além da literatura cinzenta através do *google scholar*. Os critérios de inclusão foram artigos preferencialmente em inglês e excluídos os artigos nas demais línguas e que não eram relacionados diretamente ao tema. As palavras-chave utilizadas durante a busca nas bases de dados foram: *cellular senescence*; *pulp senescence*; *pulp dentin complex*, *pulp cells*. Desta forma, a revisão de literatura consistiu nas seguintes etapas: definição da estratégia de busca, seleção dos artigos, análise dos resultados e discussão das evidências encontradas. Assim, na etapa de análise da literatura, foram encontrados 97 artigos no *PubMed* ao realizar a busca por *cellular senescence* AND *dental pulp*. Entretanto, após analisar os resumos para verificar se estavam relacionados ao tema e selecionar apenas artigos em inglês, 12 artigos foram excluídos, restando 85 trabalhos, como representado no fluxograma da Figura 1. Deste montante, os 50 trabalhos mais citados foram utilizados para elaborar a tabela suplementar 1.

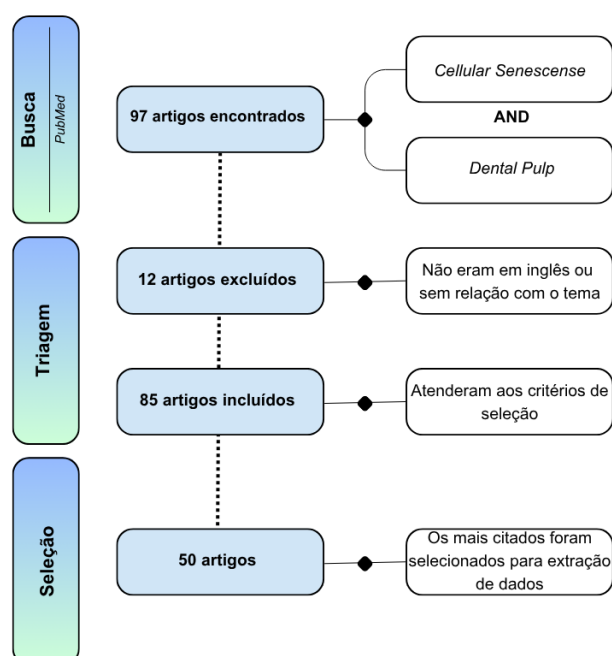


Figura 1. Fluxograma representando o processo de busca e seleção dos artigos para o presente trabalho.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ANÁLISE DA LITERATURA E NÍVEL DE CONHECIMENTO CIENTÍFICO

Após análise nas bases de dados sobre o tema, observou-se a presença de 85 artigos publicados, disponíveis na base de dados *Pubmed*, com a disposição ao longo dos anos demonstrada na Figura 2A. Ressalta-se a ausência de revisões sistemáticas acerca do tema. Os seguintes termos foram utilizados na estratégia de buscas: *cellular senescence AND dental pulp*. Os filtros utilizados foram: trabalhos publicados de 1999 a 2024; apenas artigos em inglês; estudos realizados em humanos e outros animais, com a exclusão de *preprints*. Apesar da data inicial das buscas ter sido 1999, nesta figura constam apenas artigos a partir de 2003, uma vez que não foram encontrados trabalhos publicados antes dessa data. Esta mesma análise também foi realizada na base de dados *Google Scholar*, onde observou-se um maior número de trabalhos publicados sobre o tema, no entanto a plataforma possui menos opções de filtros disponíveis, sendo a busca realizada com os termos *cellular senescence in dental pulp* (Figura 2B). Tal fato, demonstra o crescimento na disponibilização de informações sobre o tema, inclusive em bases de dados não focadas apenas na saúde. No entanto, na base de dados *Scielo* não foram encontrados artigos publicados que correspondem aos termos buscados: senescência celular na polpa dentária, mesmo utilizando termos semelhantes que atendessem aos parâmetros de busca. Em adição avaliou-se os tipos de estudos já publicados sobre este tema no *PubMed* (Figura 3C). Observou-se que a maioria dos trabalhos publicados sobre esta temática eram classificados como artigos de estudos *in vitro*, seguido pelos estudos *in vitro/in vivo*. Além disso, acerca do tema, não foram encontradas revisões sistemáticas, podendo ser categorizado como um assunto que carece de análises.

Com base na leitura dos trabalhos levantados na base de dados *Pubmed*, 4 tópicos foram selecionados para construção da discussão relacionada a temática: Senescência, Senescência em células da polpa dentária, Impacto da senescência no complexo dentina-polpa e Influência dos produtos odontológicos no envelhecimento e/ou senescência do complexo dentina-polpa.

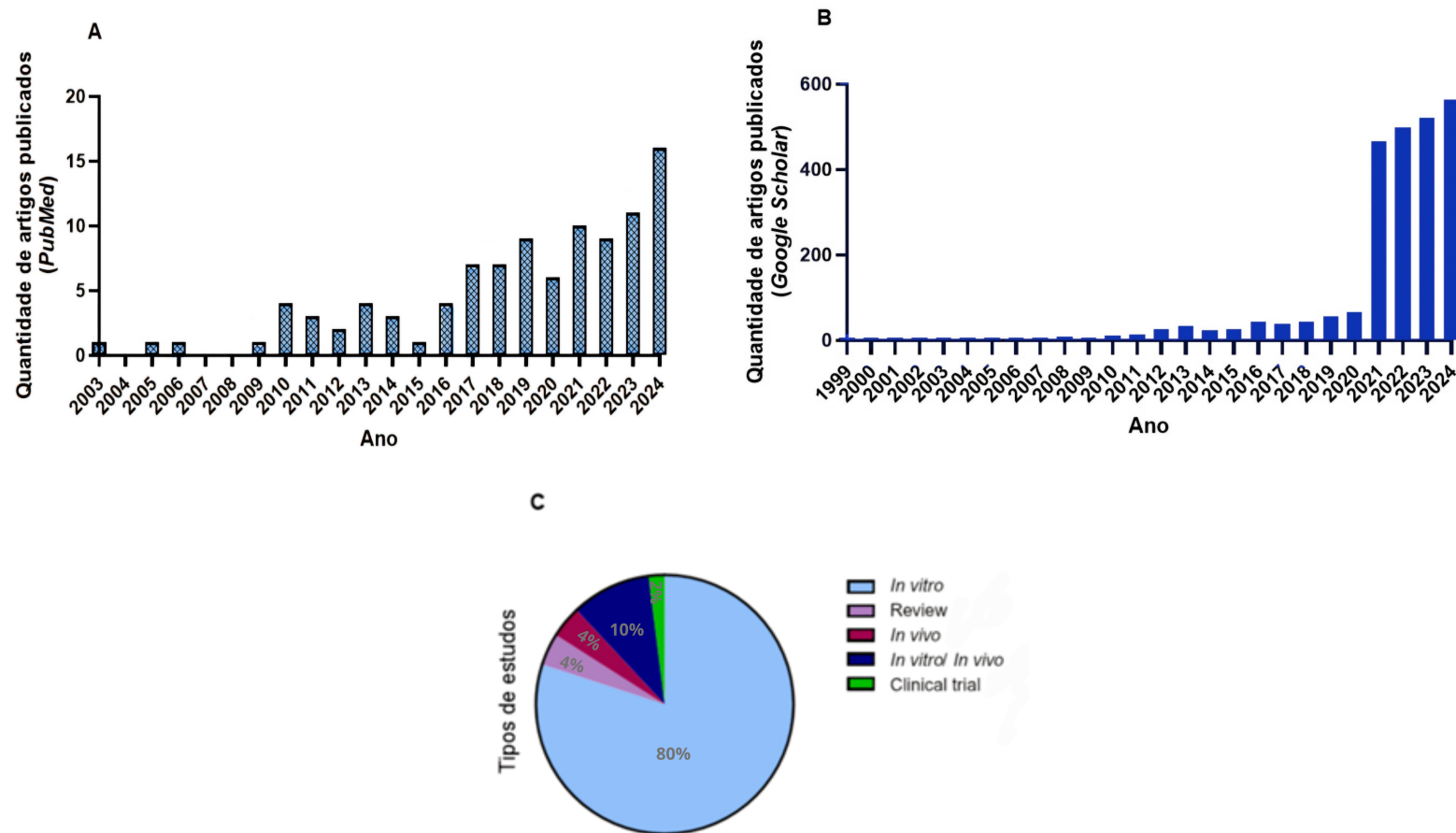


Figura 2. Quantidade de artigos publicados de 1999 a 2024 e os tipos de estudos mais prevalentes sobre o tema. A: Artigos que correlacionam senescência celular a polpa dentária. Cronologia das publicações relacionadas a busca com os termos *cellular senescence* AND *dental pulp*, disponibilizadas na base de dados *PubMed*, a partir de 2003, em inglês. B: Artigos que correlacionam senescência celular a polpa dentária. Cronologia das publicações relacionadas a busca com os termos *cellular senescence in dental pulp*, disponibilizadas na base de dados *Google Scholar*, a partir de 1999, sem filtro de linguagem. C: Classificação dos artigos quanto ao nível de produção científica dos 50 artigos mais citados sobre o tema.

3.2 ANÁLISE DE AUTORES/ INSTITUIÇÕES/ PAÍSES QUE PUBLICAM SOBRE O ASSUNTO

Uma análise dos autores que mais publicaram sobre o tema foi realizada. Esta seleção foi realizada através da lista dos 85 artigos que se encaixaram nos filtros citados no tópico de análise de escopo da literatura. Além de selecionar apenas os autores que publicaram pelo menos 3 artigos sobre o assunto, sendo H Wang o autor que mais contribui com essa temática, com 5 artigos publicados (Figura 3A).

Também foi realizada uma análise geográfica acerca das revistas, instituições e países mais presentes nos 50 artigos mais citados sobre esta temática. Para isto, a tabela suplementar 1 foi construída apresentando estes 50 trabalhos mais citados no *PubMed*, juntamente com nome da revista, instituição e país de origem do autor principal. Analisando estes trabalhos, observou-se que a China lidera esta classificação, seguido do Japão e Coréia do Sul (figura 3B). Além disso, a revista com maior número de artigos sobre o tema é a *Journal of Endodontics*, representando quase 10% do total do levantamento (Figura 3C).

Outrossim, através dos dados contidos na tabela 1, foi utilizada a plataforma *VosViewer* para a construção de redes bibliométricas acerca dos dados obtidos. Inicialmente, foram encontrados 3055 termos, sendo selecionados apenas os termos com 4 ou mais ocorrências. Desta forma, na figura 4 constam os 185 termos mais frequentemente utilizados na pesquisa entre os anos de 1999-2024. Os termos mais prevalentes foram: *Senescence* (70 ocorrências), *Cell* (68 ocorrências) e *Cellular Senescence* (48 ocorrências). Sendo, os termos com maior frequência de ocorrências os que estão em maior destaque e tamanho. No entanto, os termos em menor destaque são os que apresentaram menor número de ocorrência. E a colaboração entre os termos é demonstrada através das linhas que conectam os termos.

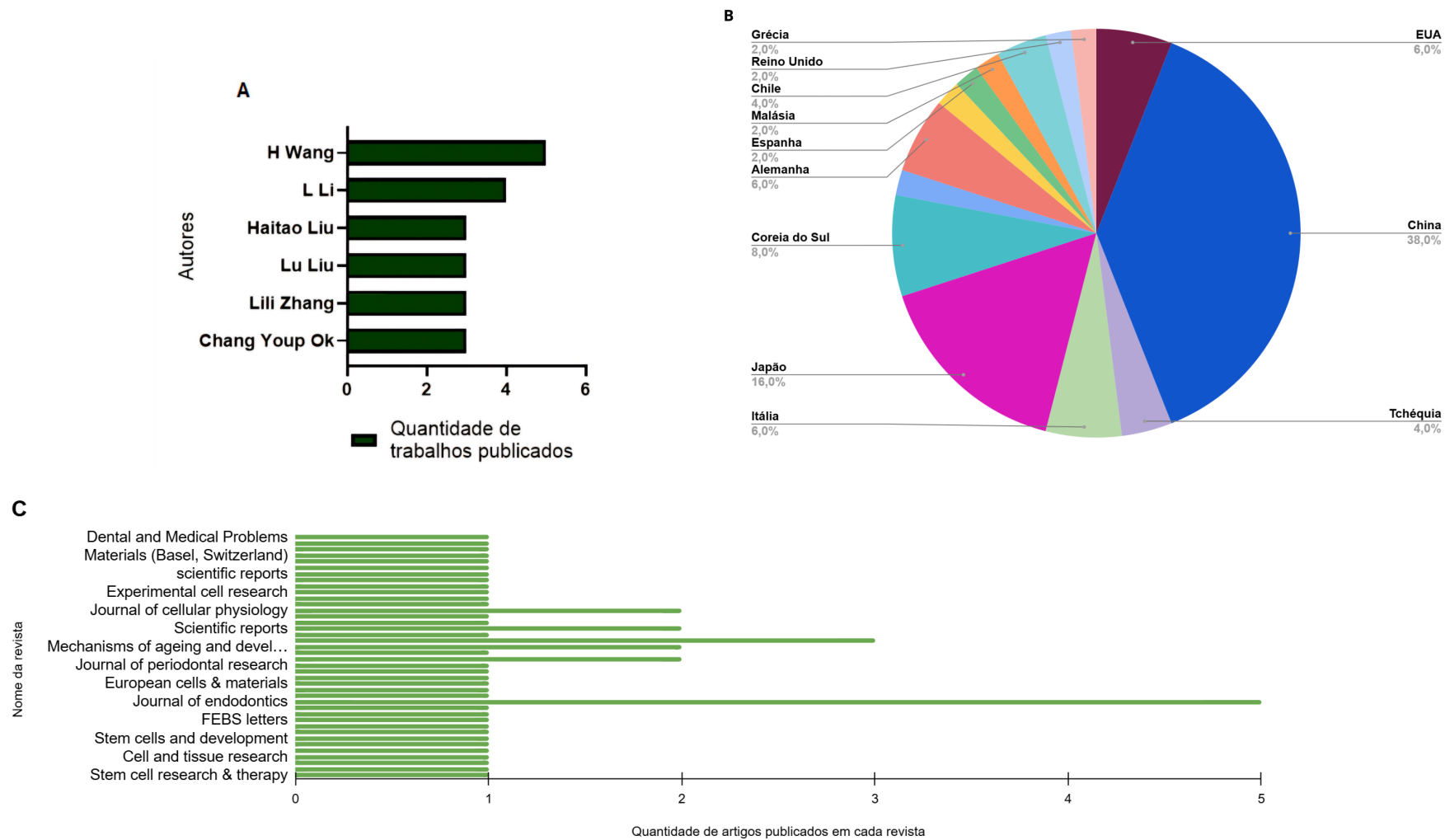


Figura 3. A: Gráfico contendo os autores com maior número de publicações sobre o tema senescência pulpar e o quantitativo de artigos publicados. B: Países que mais publicaram trabalhos sobre o tema. C: Revistas com mais artigos publicados sobre o tema de senescência celular e polpa dentária.

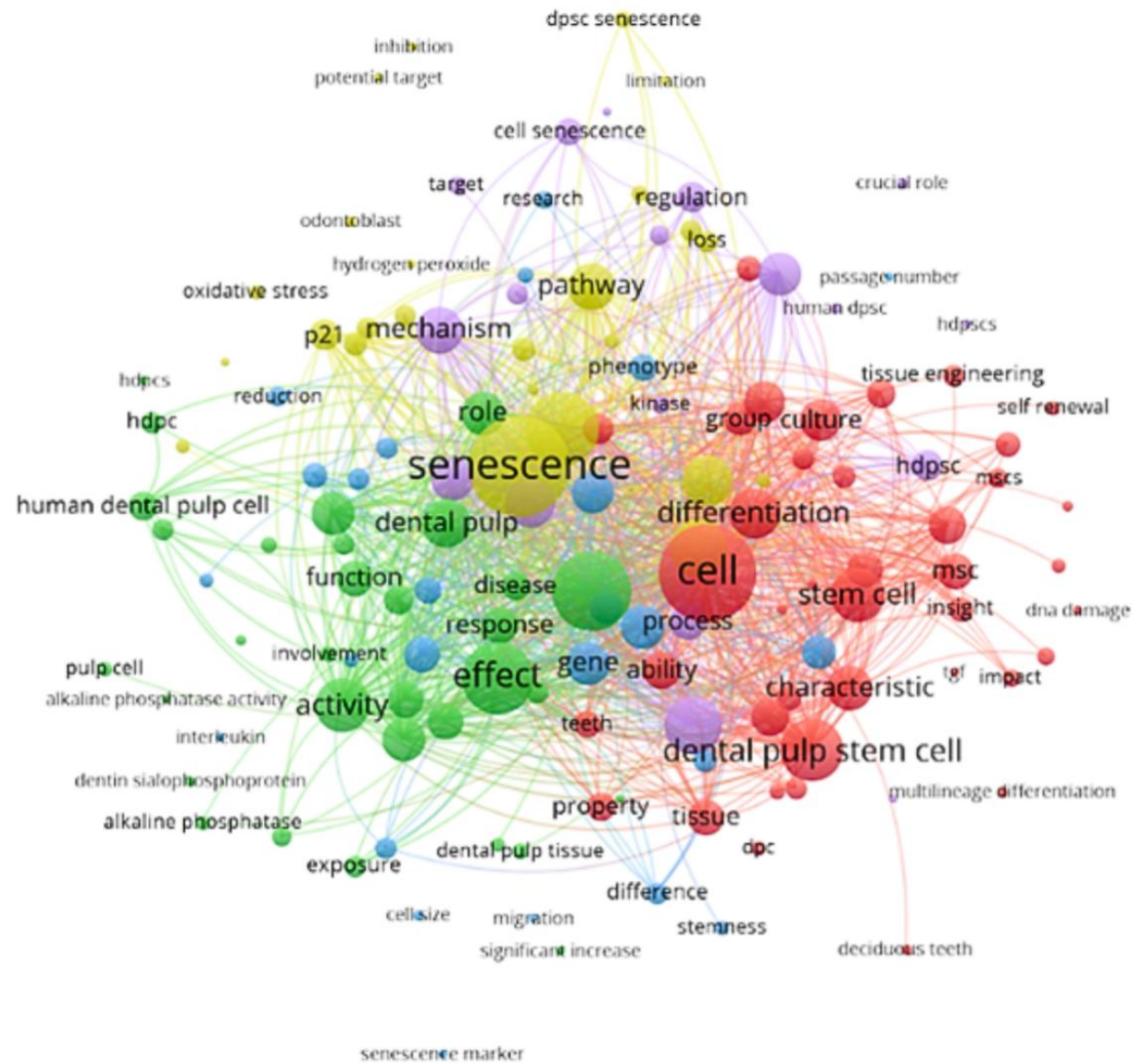


Figura 4. Rede bibliométrica com os termos mais citados nos trabalhos publicados entre 1999-2024 sobre senescência pulpar.

3.3 SENESCÊNCIA

O envelhecimento é um processo natural e gradual do organismo, que está intimamente ligado à perda da homeostase, condição de estabilidade necessária para a funcionalidade mínima dos diferentes sistemas do corpo. Quando o equilíbrio dinâmico de um organismo funcional é perturbado, impactos desfavoráveis sobre a saúde são observados e cada indivíduo experimenta níveis distintos de exposição a fontes de danos ao longo da vida. Com base no tipo celular, na natureza e na intensidade do estresse sofrido, as células podem optar por um dos três caminhos: reparação, apoptose ou senescência [1,11].

Levando em consideração a natureza dos estímulos, a senescência pode ser categorizada em senescência prematura, induzida por fatores estressantes intrínsecos e/ou extrínsecos, e senescência replicativa, que ocorre devido a um mecanismo de proteção do material genético da célula, após atingirem um nível crítico de encurtamento dos telômeros, após múltiplas divisões celulares [11]. No primeiro caso, em zonas de estresse moderado, nas quais as células são expostas a alto estresse, mas ainda na faixa sub citotóxica, as células não serão capazes de reparar todos os danos causados pelo estresse. Assim, o ciclo celular é interrompido prematuramente e resulta no processo de senescência prematura dessas células. Já a senescência replicativa, que está associada ao comprimento dos telômeros, recebe essa denominação pois apesar da acessibilidade de fatores de crescimento, nutrientes e espaços adequados, os fibroblastos diplóides humanos (FDHs), e outros tipos celulares como células endoteliais, células adrenocorticais, linfócitos, queratinócitos e condrócitos, apresentam potencial de proliferação finito e deixam de se dividir em cultura após um determinado número de duplicações. O termo utilizado para denominar o número de replicações que as células sofrem antes de atingir o final de sua vida replicativa é limite de Hayflick [11].

No entanto, as células senescentes não possuem uma característica exclusiva, mas sim um conjunto de fatores que as caracterizam, da mesma forma que o processo de senescência não possui uma única causa [12]. Dentre os diversos marcadores de senescência pode-se apontar: a instabilidade genômica; degradação de telômeros; alterações epigenéticas; perda de proteostase; desregulação das vias sensoriais de nutrientes; disfunção mitocondrial; exaustão de células-tronco e comunicação intercelular alterada [1].

De forma mais detalhada, exemplificado na figura 5, a senescência celular é iniciada por dano genômico ou epigenético, que ativa uma resposta ao dano do DNA (DDR). A DDR acaba se tornando persistente ou crônica, o que leva à ativação de p38MAPK e proteína quinase C (PKC) e ao aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e, em última análise, à expressão do supressor tumoral p16INK4a. O estresse que não acarreta danos genômicos ou epigenômicos diretos também pode induzir a expressão de p16INK4a e, em alguns casos, pode desencadear indiretamente uma DDR. O p16INK4a ativa o supressor tumoral pRB, que silencia certos genes pró-proliferativos por heterocromatização, instituindo assim uma parada rigorosa da proliferação celular. A sinalização DDR persistente também induz o SASP e ativa o supressor tumoral p53, que restringe o SASP. A p53 também causa interrupção do crescimento, proliferação, replicação e divisão principalmente por induzir a expressão do inibidor do ciclo celular p21. Em algumas formas de senescência induzida por oncogene, o SASP reforça a parada do crescimento da senescência [12].

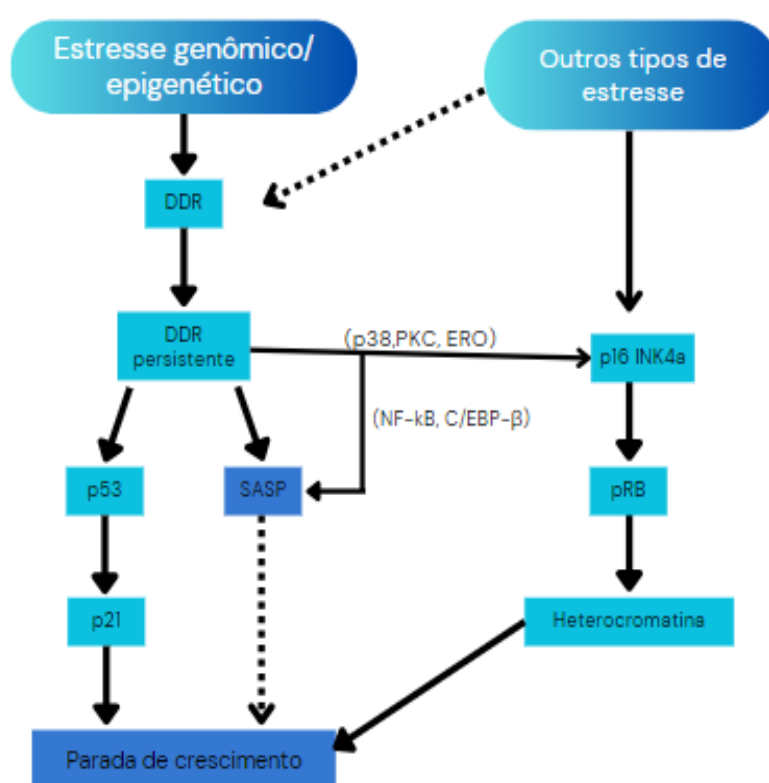


Figura 5 – Fluxograma explicativo da parada de crescimento celular na senescência.

Como dito anteriormente, o encurtamento dos telômeros é uma das principais causas associadas à senescência celular [3]. Sabe-se que, os telômeros são estruturas repetitivas de DNA encontradas em alças terminais nas extremidades cromossômicas e estabilizadas pelo complexo proteico Shelterin. Esta organização torna os telômeros irreconhecíveis pelas vias de reparo da resposta a danos no DNA (DDR) e da quebra de DNA de fita dupla (DSB). O encurtamento dos telômeros durante a proliferação culmina na desestabilização da alça do DNA telomérico e na abertura dos telômeros, gerando focos induzidos por disfunção dos telômeros (TIFs), que provocam uma resposta a danos no DNA (DDR), mas suprimem a tentativa de reparo do DNA, eventualmente causando a parada do ciclo celular [3,12]. A DDR, por sua vez, interrompe a divisão celular principalmente através das atividades do supressor tumoral p53, evitando assim a instabilidade genômica [12]. Outra forma de dano ao DNA, denominado focos associados aos telômeros (TAFs), pode existir nos telômeros devido ao dano oxidativo ao DNA nas repetições teloméricas de alcance G, independentemente do comprimento dos telômeros ou da perda de abrigo [3].

Já os DSBs de DNA, como aqueles induzidos por radiação ionizante, inibidores de topoisomerase e outros agentes, são potentes indutores de senescência, assim como outras lesões no DNA, por exemplo as causadas pelo estresse oxidativo. E foi constatado através de experimentos de resposta à dose que um único DSB não resolvido pode induzir uma parada no crescimento da senescência [12].

A senescência celular acarreta mudanças generalizadas na organização da cromatina, incluindo a formação de heterocromatina repressiva em vários locais que codificam genes pró-proliferativos. Assim, o relaxamento global da cromatina induz a senescência, muitas vezes desreprimindo o supressor tumoral p16INK4a, que promove a formação de heterocromatina associada à senescência [12, 13]. Algumas células senescentes contêm focos de heterocromatina associados à senescência (SAHF): domínios de heterocromatina citologicamente detectáveis que também contém e silenciam certos genes pró-proliferativos, mas não estão presentes em todas as células senescentes [13].

Como já foi supracitado, o SASP é um fator extremamente importante presente em diversas células senescentes. No entanto, células normais que senescem devido à superexpressão ectópica de p21 ou p16INK4a não expressam um SASP, em contrapartida, as células que envelhecem devido a danos no DNA, telômeros disfuncionais, ruptura

epigenômica, sinais mitogênicos, estresse oxidativo e outros estímulos indutores de senescência desenvolvem um SASP de qualidade e robustez variadas. Os diversos fatores que compõem o SASP possuem inúmeras atividades biológicas, todas altamente dependentes do contexto fisiológico. Essas atividades incluem estimulação da angiogênese, estimulação e inibição da proliferação celular, criação de um nicho quimiorresistente durante a quimioterapia do câncer, estimulação de uma transição epitelial-mesenquimal, inflamação crônica, alterações na renovação e/ou diferenciação de células-tronco e otimização do tecido [12].

Os efeitos deletérios das células senescentes e do SASP podem incluir a inflamação local e possivelmente sistêmica, a interrupção da estrutura e função normal dos tecidos. Os efeitos benéficos das células senescentes e do SASP incluem o reforço da parada do crescimento supressor do tumor, a estimulação da depuração imunológica das células senescentes e a otimização do reparo de tecidos danificados [12].

Por meio do SASP, que secreta principalmente as citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e interleucina-1 (IL-1), as células senescentes podem influenciar o microambiente tecidual através de mecanismos parácrinos. Eles podem influenciar as células vizinhas no processo de proliferação, recrutamento e ativação de células imunológicas em tecidos envelhecidos e tumores. A senescência celular também pode ocorrer em células imunes, e através deste mecanismo, o sistema imunológico pode guiar a função das células imunológicas e seu destino [2].

Além disso, a imunossenescência consiste nas alterações que o sistema imunológico costuma apresentar durante o envelhecimento e parecem decorrer de dois processos complementares: o efeito direto da senescência das células imunes, e a consequência indireta da senescência celular tecidual, que enfraquece as barreiras do organismo. No mais, foi demonstrado que a IL-6 atua como protagonista durante a atividade inflamatória crônica, exercendo o papel de mediadora entre as fases aguda e crônica [1]. Além de reações de fase aguda, a IL-6 pode provocar também o desenvolvimento de respostas imunes celulares e tumorais específicas, incluindo diferenciação de células B em estágio terminal, secreção de imunoglobulina e ativação de células T.

Ademais, a sinalização do receptor sIL-6R γ é capaz de alterar a natureza do infiltrado leucocitário neutrofílico, eficiente na fase aguda da inflamação, para um infiltrado rico em

linfócitos que está presente na fase crônica do processo inflamatório [1]. De tal forma, as barreiras anatômicas modificadas e o acúmulo de células danificadas e senescentes colaboram para alterar a função dos componentes da imunidade inata, que influenciam as células da imunidade adaptativa e contribuem para o estado inflamatório e de exaustão observado no envelhecimento [1]. Portanto, conclui-se que, à medida que o sistema inato é alterado pelo envelhecimento, a imunidade adaptativa também fica prejudicada [1].

Como exposto anteriormente, a senescência pode atingir diversos tecidos e células, inclusive os presentes na cavidade oral. De tal forma, com o envelhecimento podem ocorrer mudanças na aparência dos dentes, incluindo manchas e até o escurecimento dos dentes devido à deposição de dentina secundária. Além disso, podem ser encontradas alterações como a redução no suporte periodontal e na mucosa oral pode haver perda de fibras elásticas, espessamento e desorganização dos feixes de colágeno no tecido conjuntivo e redução na capacidade de defesa. Outro componente da cavidade oral que pode ser atingido pelo envelhecimento é a polpa, que sofre alterações biológicas e moleculares com o passar do tempo, o que será aprofundado a seguir [14].

3. 4 SENESCÊNCIA EM CÉLULAS DA POLPA DENTÁRIA

A polpa dentária é um tecido conjuntivo frouxo derivado da papila dentária, um aglomerado de células ectomesenquimais do dente em desenvolvimento, que inclui odontoblastos, fibroblastos, células-tronco mesenquimais, fibras nervosas e células imunes [15]. A vitalidade das células da polpa dentária pode ser prejudicada pelas espécies reativas de oxigênio (ERO) acumuladas por infecção, trauma e produtos químicos. Podemos dizer que, este tipo de ambiente contribui para distúrbios na homeostase pulpar e acelera o processo de envelhecimento [4].

Além disso, com o avanço da idade, as células da polpa dentária apresentam reduções na proliferação e na atividade da fosfatase alcalina, indicando assim um déficit no reparo do tecido pulpar lesionado. A senescência das células pulpares induzida por estresse replicativo e prematuro diminui a presença de marcadores odontogênicos, como sialofosfoproteína dentinária e matriz dentinária-1, e marcadores osteogênicos, como osteopontina, atividade de fosfatase alcalina e formação de nódulos mineralizados, o que gera um declínio na

atividade fisiológica da polpa e também pode acompanhar condições patológicas relacionadas à idade, como inflamação crônica [8].

Outrossim, a polpa sofre alterações biológicas e moleculares com a idade, incluindo diminuição progressiva do tamanho e volume, calcificação nas artérias pulpares, redução do número de células, diminuição da circulação sanguínea e redução na sensibilidade [8]. Em relação à diminuição do volume pulpar, observa-se que esta ocorre devido à deposição de dentina secundária ao longo da vida [15]. Dessa forma, a circulação sanguínea pode ser interrompida na polpa dentária de indivíduos mais velhos por conta desta deposição contínua de dentina e calcificação distrófica nas artérias pulpares [15]. Isso pode ocorrer pois os suprimentos sanguíneos, linfáticos e nervoso da polpa passam pelo forame apical e à medida que o ápice se estreita, esses suprimentos podem ser comprometidos [16]. Além disso, os vasos sanguíneos da polpa envelhecida sofrem alterações arterioscleróticas, resultando em diminuição do suprimento de sangue para as células da polpa [16].

No entanto, outros estudos também relataram que a agregação e calcificação do feixe de fibras de colágeno aumentam na porção coronária da polpa com o avanço da idade, conferindo à polpa um aspecto fibrótico [15, 17]. O estroma da polpa consiste em finas fibras colágenas entrelaçadas, tais fibras sofrem um aumento na espessura e mudanças nas propriedades químicas e físicas do colágeno durante o processo de envelhecimento [17].

É importante salientar que, as células pulpares apresentam respostas inflamatórias aumentadas quando senescentes. Estudos envolvendo biomarcadores inflamatórios, relataram maior presença de IL-6 em dentes com cárie profunda em comparação com polpas de dentes hígidos, que obtiveram redução na expressão desse gene após tratamento restaurador. Também foi observada maior expressão de IL-6 em células senescentes em comparação com células não senescentes, sugerindo um perfil inflamatório exacerbado, corroborando com as condições inflamatórias, nas quais a expressão de IL-6 também está aumentada [7]. Por outro lado, as células senescentes apresentam redução da expressão de IL-10 em relação às células saudáveis, sugerindo uma supressão na resposta anti-inflamatória das células senescentes, corroborando também para o ambiente inflamatório. Essa circunstância sugere um restabelecimento mais lento do equilíbrio inflamatório nas células senescentes, o que pode afetar o prognóstico de tratamentos endodônticos conservadores [7].

Outro fator importante para conservação dentária em indivíduos idosos é o aumento da atividade de SA- β -GAL e a diminuição do PPAR γ . Visto que funcionam na sobrevivência e diferenciação de HDPCs e protegem contra o estresse oxidativo através da heme oxigenase 1, influenciando a atividade autofágica e a homeostase em células pulpares senescentes [15]. Além disso, as moléculas relacionadas aos odontoblastos das células da polpa dentária humana têm sua expressão alterada pela senescência. Portanto, o progresso do envelhecimento nas células pulpares diminui a função e a atividade fisiológica [4].

Ademais, as células pulpares modificam sua morfologia e adquirem um formato achatado e fusiforme. Da mesma forma, odontoblastos de indivíduos com idade mais avançada apresentam sinais de diminuição da atividade autofágica, apresentando como consequência o acúmulo de lipídios intracelulares e subsequente perda de funcionalidade [18]. Além do mais, a senescência causada pela idade e situações estressantes, como mudanças na densidade celular pulpar e diminuição da proliferação celular, podem possivelmente afetar funções importantes das células. E além de influenciar em funções de reparo e resposta, também podem afetar a capacidade regenerativa da polpa após lesão dentária e a eficácia de tratamentos conservadores, como o capeamento pulpar [8, 18].

Entretanto, é complexo diferenciar as alterações causadas pela senescência das causadas por processos fisiológicos ou patológicos. Devido ao fato de que alterações relacionadas ao envelhecimento da polpa podem ser observadas em doenças genéticas como dentinogênese imperfeita e progéria, causada por senescência acelerada e prematura no indivíduo [16,19]. Pois muitas das alterações fisiológicas, defensivas e patológicas são semelhantes em comparação ao envelhecimento, sendo descartado também o uso de sintomatologia ou radiografias para diferenciar essas variações, visto que algumas podem não apresentar sintomas ou alterações radiográficas [16]. E além das consequências que a senescência pode ocasionar na polpa dentária, diversos danos podem ser estendidos ao complexo dentina-polpa, tais como a redução da capacidade de resposta reparadora [5].

3.5 IMPACTO DA SENESCÊNCIA NO COMPLEXO DENTINA-POLPA

A dentina é um tecido mineralizado, que protege e envolve a polpa dentária na câmara pulpar, sendo constituído por odontoblastos, diferenciados a partir das células

ectomesenquimais derivadas da crista neural, e é composto por aproximadamente 70% de minerais, 18% de matéria orgânica e 12% de água. Constatou-se que, em indivíduos com idade mais avançada esse tecido apresenta um maior módulo de elasticidade, quando comparado à dentina de indivíduos jovens. Ademais, no processo de dentinogênese, os túbulos dentinários são formados pelos processos celulares dos odontoblastos localizados na periferia do tecido pulpar, que contribuem para a detecção de alguns estímulos patológicos, como a cárie por exemplo, além de aumentar a resistência dentinária contra a força oclusal [15].

Sendo assim, os odontoblastos são células essenciais que formam e mantêm a dentina, porém o envelhecimento é um processo inerente a todos os tecidos do corpo humano, o que inclui essas células. Quando isso ocorre, eles apresentam um maior acúmulo de lipofuscina, que é um produto residual dos lisossomos de indivíduos mais velhos, afetando principalmente células pós-mitóticas, reduzindo a viabilidade celular e a espessura da camada odontoblástica, além de impedir as atividades autofágicas e dentinogênicas [5,15]. Dessa forma, os aspectos dinâmicos do sistema lisossômico autofágico durante o ciclo de vida dos odontoblastos humanos no complexo dentina-polpa normal, sugerem que uma redução na atividade autofágica e na reatividade lisossomal está associada a um acúmulo progressivo de grânulos de lipofuscina. Assim, à medida que o envelhecimento avança, os vacúolos autofágicos acumulam lipofuscina e a reatividade lisossomal contra o estresse oxidativo é progressivamente reduzida juntamente com a renovação autofágica, além disso, a sobrevivência e a viabilidade funcional dos odontoblastos são reduzidas em resposta à lesão [5].

No mais, sabe-se que o número de células da polpa dentária aumenta até por volta da terceira década de vida e, depois disso, o número de odontoblastos e subodontoblastos começa a diminuir, enquanto os fibroblastos permanecem praticamente estacionários [15, 20, 21]. Não obstante, outro fator relevante é que a dentina dos dentes jovens apresenta lúmens tubulares abertos, enquanto a maioria dos túbulos de dentes mais velhos são completamente preenchidos com minerais, processo denominado esclerose dentinária que ocorre quando o desenvolvimento da raiz está completo e o dente está totalmente formado. Tal deposição de minerais na luz dos túbulos dentinários ocorre concomitantemente com a formação de dentina secundária na interface dentina-polpa, a deposição da dentina secundária é muito mais morosa, quando comparada à da dentina primária, e é depositada principalmente na

parede da câmara pulpar. Além disso, a dentina secundária é parcialmente responsável pela esclerose tubular e pela redução do volume da câmara pulpar na velhice, o que pode ocasionar calcificação distrófica nas artérias pulpares e interromper a circulação sanguínea na polpa dentária de indivíduos mais velhos [15,22].

Diferentemente da dentina secundária, a dentina terciária é formada como resposta a estímulos patológicos e pode ser diferenciada em reacionária ou reparadora. A dentina reacionária é formada quando lesões mais brandas, como cárie dentária superficial e desgastes erosivos ou abrasivos, desencadeiam odontoblastos primários, que já existem no complexo dentina-polpa, para formar dentina em um ritmo mais acelerado. Já quando os estímulos patológicos se tornam mais acentuados, como em casos de cárie profunda e fraturas com exposição pulpar, a camada primária dos odontoblastos é destruída. Dessa forma, outras células da polpa migram para a parede dentinária para rapidamente depositar dentina reparadora, que não contém túbulos em sua matriz. Portanto, a dentina reparadora evitará hipersensibilidade na área em que é formada [22,23].

Outrossim, a esclerose dos túbulos dentinários relacionada à idade e a redução do volume da câmara pulpar também têm sido associadas à uma redução na sensibilidade pulpar em pacientes idosos, pois eles apresentam menor número de ramificações nervosas e maior mineralização dos nervos da polpa dentária, o que leva à resposta retardada a estímulos térmicos, limitando assim o uso de testes de sensibilidade da polpa dentária e aumentando as respostas falso negativas. Além disso, a esclerose dos túbulos dentinários durante o envelhecimento diminui a velocidade do fluxo do fluido dentinário, atenuando assim ainda mais a sensibilidade [22].

Significativamente, Couve e Schmachtenberg (2018) caracterizaram dois tipos de células de Schwann que residem na polpa dentária: não mielinizantes e mielinizantes. Eles também encontraram uma redução na rede dessas células na interface dentina-polpa, juntamente com diminuição da inervação na polpa dentária envelhecida; estes resultados sugeriram a progressão de cáries menos sintomáticas em indivíduos mais velhos devido à uma resposta reduzida a lesões ambientais e agentes patogênicos. Assim, durante o envelhecimento, a cavidade pulpar se contrai e as células da polpa dentária subsequentemente reduzem suas funções e atividades [15, 24].

Em suma, os principais impactos da senescência celular no complexo dentina-polpa estão relacionados à diminuição da capacidade regenerativa do tecido pulpar e dentinário, que ocorre devido à senescência das células-tronco mesenquimais presentes na polpa, que são cruciais para o reparo tecidual [25]. Além disso, também podem ocorrer alterações na matriz extracelular (MEC) e inflamação crônica devido ao SASP com a liberação de citocinas, quimiocinas, proteases e fatores de crescimento que podem levar a uma degradação da MEC e afetar a integridade estrutural e funcional do tecido dentário [26, 27]. Outro ponto é a possibilidade de ocorrência de inflamação crônica na polpa dentária, podendo resultar em dor e outras complicações clínicas [27]. Por último, também é observada redução na inervação pulpar como consequência da senescência, que pode levar a uma maior vulnerabilidade a cáries e outras patologias dentárias [15].

Por fim, devemos abordar não somente o processo de senescência celular quando desencadeado por estímulos intrínsecos, alguns estímulos extrínsecos como bruxismo, cáries e produtos que agredem o tecido pulpar, como é o caso de alguns produtos odontológicos, também podem influenciar no envelhecimento celular e impactar o complexo dentina-polpa. Ademais, ao longo da vida também teremos danos resultantes do somatório dos estímulos intrínsecos e extrínsecos.

3.6 INFLUÊNCIA DOS PRODUTOS ODONTOLÓGICOS NO ENVELHECIMENTO E/OU SENESCÊNCIA DO COMPLEXO DENTINO PULPAR

Como visto anteriormente, o envelhecimento celular dentário pode ser influenciado por diversos fatores, sendo a exposição a produtos odontológicos um deles. Como exemplo, tem-se os adesivos dentinários também podem apresentar efeitos tóxicos e foi demonstrado que monômeros não convertidos podem ser liberados da resina em fase aquosa e se difundir através da dentina para o espaço pulpar. Dessa forma, podem causar efeitos tóxicos nas células pulpares, o potencial tóxico dos componentes de adesivos dentinários foi demonstrado *in vitro*. Foi constatado que constituintes de agentes de ligação à dentina, como bisfenol-A glicidil metacrilato (Bis-GMA), dimetacrilato de trietilenoglicol (TEGDMA) e dimetacrilato de uretano (UDMA), foram encontrados em agentes de ligação dos adesivos e podem causar efeitos adversos, como a inibição do crescimento celular. Já os monômeros

hidrofílicos, como metacrilato de 2-hidroxietil (HEMA) ou TEGDMA, são citotóxicos, mas em menor grau do que os mais hidrofóbicos e podem ter uma influência no sistema imunológico, podendo ocasionar respostas inflamatórias [28,29]. Além disso, os agentes adesivos dentinários liberam o fotoiniciador canforoquinona (CQ) que é um dos fotossensibilizadores e foi atribuído a radicais livres, incluindo espécies reativas de oxigênio. Também foi demonstrado não apenas como agente citotóxico, mas também como mutagênico. Dessa forma, é necessário controlar a dose a ser utilizada e polimerizar o elemento de forma adequada [28]. No entanto, mais estudos são necessários para verificar se há correlação direta entre esses efeitos prejudiciais e fatores responsáveis pela senescência celular.

Ademais, materiais restauradores como resinas compostas, também são essenciais no cotidiano odontológico apresentando um papel crucial na restauração de dentes danificados, melhorando não apenas a aparência, mas também a funcionalidade dos dentes restaurados [30]. No entanto, esses materiais podem liberar monômeros residuais, devido a processos de degradação ou polimerização incompleta dos materiais resinosos dentários, e outros componentes tóxicos durante e após a polimerização. Esses componentes podem causar modificações nas respostas das células do sistema imune ou danos celulares com efeitos genéticos subjacentes, como a indução de mutações genéticas ou aberrações cromossômicas, podendo causar estresse celular que pode vir a promover a senescência celular [31]. Em estudos feitos por Schweikl et al. (2005), as principais resinas consideradas citotóxicas, em fibroblastos v79, foram as que possuíam monômeros multiacrilato em sua composição [31].

Adicionalmente, os clareadores dentais, especialmente aqueles que contêm peróxido de hidrogênio, são amplamente utilizados para embranquecer os dentes. No entanto, esses agentes podem causar estresse oxidativo e danos ao DNA celular. Quando a quantidade de peróxido que chega à câmara pulpar é excessiva, as células liberam grandes quantidades de mediadores inflamatórios no tecido e induzem uma resposta inflamatória, que consequentemente podem ocasionar a senescência celular [32]. Além disso, a exposição excessiva a produtos clareadores com essa composição pode aumentar os níveis de peróxido de hidrogênio no tecido pulpar, o que pode causar peroxidação lipídica, lesão da membrana celular, morte celular e até liberar radicais livres que podem induzir mutações genéticas e danificar a estrutura celular [33]. Ademais, os produtos que contêm peróxido de carbamida, que se decompõe em peróxido de hidrogênio e uréia, também podem apresentar

citotoxicidade, porém em níveis mais baixos do que o peróxido de hidrogênio em maiores concentrações [34].

Um dos principais produtos utilizados na odontologia é o flúor, um mineral amplamente utilizado em dentifrícios e tratamentos profissionais devido à sua capacidade de prevenir cáries. Entretanto, a exposição crônica ao flúor pode ter efeitos adversos, como a toxicidade celular em fibroblastos gengivais. Ademais, o fluoreto de sódio pode manifestar efeitos citotóxicos, incluindo inibição da síntese protéica, alterações no metabolismo celular, indução de citocinas inflamatórias e apoptose em fibroblastos humanos [35]. Através de estudos realizados por Chang et al (2001) para avaliar a citotoxicidade do flúor, que também pode ser liberado por cimentos de ionômero de vidro, foi constatado que pode ocasionar danos às células pulpares humanas. No entanto, é um efeito dose e tempo dependentes, que pode trazer consequências a longo prazo, dentre elas a inibição da proliferação celular e a síntese proteica da matriz nas células da polpa, consequentemente interferindo no processo de reparação e regeneração pulpar. Além disso, o comprometimento da função mitocondrial também foi um mecanismo importante para a citotoxicidade induzida pelo flúor nas células pulpares. Entretanto, a dentina pode ser importante na proteção da polpa dentária dos efeitos do flúor. Ademais, a circulação pulpar *in vivo* auxiliará na eliminação e redução da concentração de flúor nas células pulpares. Contudo, as consequências apresentadas podem estar relacionadas com a senescência, porém mais estudos são necessários para avaliar se há uma influência direta desse processo de citotoxicidade com a senescência pulpar [36].

Ademais, o cimento de fosfato de zinco também pode causar reações de toxicidade na polpa. Entretanto, quando usado como uma base de mistura espessa, ele tem um baixo nível de toxicidade em comparação com uma resina composta autopolimerizável, mas quando usado como um agente de cimentação em um estado viscoso ou fino, ele pode apresentar maior toxicidade. Essa substância é irritante devido ao seu baixo pH e à rápida penetração em conjunto com o uso de ácido fosfórico de baixo peso molecular nos túbulos dentinários e no tecido pulpar. Sendo assim, seja trabalhando com cimentos ionômeros ou cimentos convencionais, quanto mais ácido e mais fluido, maior será o contato com a mistura não endurecida, ocasionando maior pressão e consequentemente maior a possibilidade de hipersensibilidade dentinária e respostas pulpares [37]. Sendo assim possível o desenvolvimento de processos que possam desenvolver senescência.

Outrossim, compostos fenólicos, como o eugenol, extremamente usado no cotidiano odontológico, apresentaram efeitos citotóxicos. Em suma, foi concluído que os compostos fenólicos com coeficientes de fenol mais altos são mais antissépticos, mas também mais citotóxicos e seus efeitos em fibroblastos de polpa humana dependeram das dosagens de exposição. Além disso, a ausência de quebras de fita de DNA indicou que as espécies reativas de oxigênio produzidas nas células poderiam ser capturadas por essas substâncias, posteriormente podendo ser um fator para a senescência. No entanto, compostos fenólicos em concentrações mais altas foram altamente citotóxicos para células de polpa humana. Sendo assim, deve-se notar que quase todos os compostos fenólicos são usados clinicamente em associação com outros materiais e a permeabilidade da dentina pode influenciar nos efeitos farmacológicos dessas substâncias na polpa dentária. Dessa maneira, como os compostos fenólicos são agentes citotóxicos, deve-se tomar cuidado para reduzir a possibilidade de irritações pulpares e periapicais controlando a dose a ser utilizada [38].

Embora os produtos odontológicos sejam imprescindíveis para a manutenção da saúde oral, eles podem ter efeitos prejudiciais no organismo devido aos componentes químicos presentes, podendo acarretar a senescência celular e também a senescência pulpar. A escolha criteriosa e o uso adequado desses produtos são fundamentais para minimizar os riscos e preservar a saúde celular. Além disso, podem estar relacionados também à senescência celular no complexo dentina-polpa. No entanto, novos estudos são necessários acerca dessa temática e das consequências de produtos odontológicos no envelhecimento celular.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho apresentou uma revisão abrangente sobre a ocorrência e os efeitos da senescência celular na polpa dentária humana. Com esse estudo, pode-se concluir que a senescência celular não é apenas um marcador do envelhecimento, mas um processo multifatorial que influencia diretamente na capacidade de resposta e regeneração dos tecidos dentários, não apenas da polpa. As alterações morfológicas, funcionais e moleculares da polpa dentária observadas com o avançar da idade reforçam a importância do estudo da senescência no contexto odontológico, principalmente no que diz respeito à preservação da vitalidade pulpar e ao sucesso dos tratamentos endodônticos.

Ao longo da revisão, observou-se que a senescência das células pulpares compromete funções essenciais como a resposta inflamatória, a regeneração e a atividade odontogênica. Além disso, os efeitos do SASP foram demonstrados como agentes relevantes na modulação do microambiente tecidual, podendo perpetuar inflamações crônicas e acelerar o processo de degeneração pulpar. Tais evidências destacam a importância de compreender os mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesse processo, de modo a buscar alternativas clínicas que visam minimizar essas consequências.

Outro tópico relevante abordado foi a influência de produtos odontológicos na senescência do complexo dentina-polpa. Dentre eles, materiais restauradores, clareadores e agentes adesivos, amplamente utilizados na prática clínica, que demonstraram capacidade para induzir estresse oxidativo e danos ao DNA, contribuindo para o envelhecimento celular. Sendo assim, tais achados alertam para a necessidade de mais cautela na seleção de materiais e reforçam a importância da atualização constante dos profissionais quanto aos avanços nas formulações de produtos odontológicos e os danos que podem causar no paciente.

Entretanto, apesar dos avanços científicos atuais, a literatura sobre esse tema ainda é incipiente, onde faltam revisões sistemáticas e novos estudos que esclareçam os impactos da senescência pulpar ao longo da vida e as possíveis formas de prevenção e reversão desse processo. Desse modo, torna-se evidente a necessidade de investimento em pesquisas que aprofundem essa temática, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e específicas nessa área.

Por fim, espera-se que este trabalho contribua para ampliar o conhecimento sobre os efeitos da senescência celular na polpa dentária, além de alertar quanto à importância da prevenção do envelhecimento precoce dos tecidos dentários. Além disso, reforça-se a necessidade de integração entre pesquisa científica e prática clínica para garantir intervenções cada vez mais seguras, eficazes e baseadas em evidências.

5. REFERÊNCIAS

1. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Pereira RW, Pogue R, Carvalho JL. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021 Jun;59:9-21. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.006. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33551332.
2. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. *Physiol Rev* [Internet]. 1 abr 2019;99(2):1047-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2018>
3. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, Campisi J, Collado M, Evangelou K, Ferbeyre G, Gil J, Hara E, Krizhanovsky V, Jurk D, Maier AB, Narita M, Niedernhofer L, Passos JF, Robbins PD, Schmitt CA, Sedivy J, Vougas K, von Zglinicki T, Zhou D, Serrano M, Demaria M. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell* [Internet]. Out 2019;179(4):813-27. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
4. Lee YH, Kim GE, Cho HJ, Yu MK, Bhattarai G, Lee NH, Yi HK. Aging of in vitro pulp illustrates change of inflammation and dentinogenesis. *J Endod* [Internet]. Mar 2013 [citado 13 jul 2024];39(3):340-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.10.031>
5. Couve E, Schmachtenberg O. Autophagic activity and aging in human odontoblasts. *J Dent Res* [Internet]. 6 jan 2011; 90(4):523-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0022034510393347>
6. Murray PE, Stanley HR, Matthews JB, Sloan AJ, Smith AJ. Age-related odontometric changes of human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*

- [Internet]. Abr 2002;93(4):474-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/moe.2002.120974>
7. de Farias JO, Sousa MG, Martins DC, Oliveira MA, Takahashi I, Sousa LB, da Silva IG, Corrêa JR, Silva Carvalho AÉ, Araújo FS, Rezende TM. Senescence on dental pulp cells: effects on morphology, migration, proliferation, and immune response. *J Endod* [Internet]. Jan 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.12.009>
 8. de Farias JO, Rezende TM. Dental pulp and apical papilla cells senescence: causes, consequences, and prevention. *Biogerontology* [Internet]. 3 abr 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10029-y>
 9. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine–pulp complex and the periapical tissues. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 fev 2021;22(3):1480. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22031480>
 10. Piotto Leonardi D, Giovanini A. F, Almeida S, Schramm C. A, , Baratto-Filho F. Alterações pulpare e periapicais. *RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia* [Internet]. 2011;8(4):e47-e61.
 11. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020;99(6):151108. doi:10.1016/j.ejcb.2020.151108
 12. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:685-705. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183653. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23140366; PMCID: PMC4166529.

13. M, Lin AW, et al. 2003. Formação de heterocromatina mediada por Rb e silenciamento de genes alvo E2F durante a senescência celular. *Célula* 113:703–16
14. Lamster IB, Asadourian L, Del Carmen T, Friedman PK. The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontol* 2000. 2016;72(1):96-107. doi:10.1111/prd.12131
15. Maeda H. Aging and Senescence of Dental Pulp and Hard Tissues of the Tooth. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:605996. Published 2020 Nov 30. doi:10.3389/fcell.2020.605996
16. Morse DR. Age-related changes of the dental pulp complex and their relationship to systemic aging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(6):721-745. doi:10.1016/0030-4220(91)90019-9
17. Bernick S, Nedelman C. Effect of aging on the human pulp. *J Endod.* 1975;1(3):88-94. doi:10.1016/S0099-2399(75)80024-0
18. Iezzi I, Pagella P, Mattioli-Belmonte M, Mitsiadis TA. The effects of ageing on dental pulp stem cells, the tooth longevity elixir. *Eur Cell Mater.* 2019;37:175-185. Published 2019 Feb 26. doi:10.22203/eCM.v037a11
19. Domingo DL, Trujillo MI, Council SE, Merideth MA, Gordon LB, Wu T, Introne WJ, Gahl WA, Hart TC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: oral and craniofacial phenotypes. *Oral Dis.* 2009 Apr;15(3):187-95. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01521.x. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19236595; PMCID: PMC2664390.
20. Daud S, Nambiar P, Hossain MZ, Rahman MR, Bakri MM. Changes in cell density and morphology of selected cells of the ageing human dental pulp. *Gerodontology.* 2016;33(3):315-321. doi:10.1111/ger.12154

21. Hossain MZ, Daud S, Nambiar P, et al. Correlation between numbers of cells in human dental pulp and age: Implications for age estimation. *Arch Oral Biol.* 2017;80:51-55. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.03.018

22. Carvalho TS, Lussi A. Age-related morphological, histological and functional changes in teeth. *J Oral Rehabil.* 2017;44(4):291-298. doi:10.1111/joor.12474

23. Pashley DH. Dynamics of the pulpo-dentin complex. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996;7(2):104-133. doi:10.1177/10454411960070020101

24. Couve, E., Lovera, M., Suzuki, K. e Schmachtenberg, O. (2018). Alterações no fenótipo das células de Schwann no envelhecimento da polpa dentária humana. *J. Dente. Res.* 97, 347– 355. doi: 10.1177/0022034517733967

25. Rodríguez-Lozano FJ, Insausti CL, Iniesta F, et al. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(6):e1062-e1067. Published 2012 Nov 1. doi:10.4317/medoral.17925

26. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(7):482-496. doi:10.1038/nrm3823

27. Farges, Jean-Christophe & Alliot-licht, Brigitte & Renard, Emmanuelle & Ducret, Maxime & Gaudin, Alexis & Smith, Anthony & Cooper, Paul. (2015). Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators of Inflammation.* 2015. 10.1155/2015/230251.

28. Huang FM, Chang YC. Cytotoxicity of dentine-bonding agents on human pulp cells in vitro. *Int Endod J.* 2002 Nov;35(11):905-9. doi: 10.1046/j.1365-2591.2002.00589.x. PMID: 12453018.

29. Rakich DR, Wataha JC, Lefebvre CA, Weller RN. Effect of dentin bonding agents on the secretion of inflammatory mediators from macrophages. *J Endod*. 1999 Feb;25(2):114-7. doi: 10.1016/S0099-2399(99)80008-9. PMID: 10204468.

30. Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater*. 2011 Jan;27(1):29-38. doi: 10.1016/j.dental.2010.10.020. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21093034.

31. Schweikl H, Hiller KA, Bolay C, et al. Cytotoxic and mutagenic effects of dental composite materials. *Biomaterials*. 2005;26(14):1713-1719. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.05.025.

32. Torres CR, Zanatta RF, Godoy MM, Borges AB. Influence of Bleaching Gel Peroxide Concentration on Color and Penetration through the Tooth Structure. *J Contemp Dent Pract*. 2021 May 1;22(5):479-483. PMID: 34318764.

33. Marson FC, Gonçalves RS, Silva CO, Cintra LT, Pascotto RC, Santos PH, Briso AL. Penetration of hydrogen peroxide and degradation rate of different bleaching products. *Oper Dent*. 2015 Jan-Feb;40(1):72-9. doi: 10.2341/13-270-L. Epub 2014 May 14. PMID: 24828134.

34. Hanks, C T et al. "Cytotoxicity and dentin permeability of carbamide peroxide and hydrogen peroxide vital bleaching materials, in vitro." *Journal of dental research* vol. 72,5 (1993): 931-8. doi:10.1177/00220345930720051501

35. Lee JH, Jung JY, Jeong YJ, et al. Involvement of both mitochondrial- and death receptor-dependent apoptotic pathways regulated by Bcl-2 family in sodium fluoride-induced apoptosis of the human gingival fibroblasts. *Toxicology*. 2008;243(3):340-347. doi:10.1016/j.tox.2007.10.026

36. Chang YC, Chou MY. Cytotoxicity of fluoride on human pulp cell cultures in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Feb;91(2):230-4. doi: 10.1067/moe.2001.111757. PMID: 11174602.

37. Stanley HR. Pulpal responses to ionomer cements--biological characteristics. *J Am Dent Assoc.* 1990 Jan;120(1):25-9. doi: 10.14219/jada.archive.1990.0013. PMID: 2404040.
38. Chang YC, Tai KW, Huang FM, Huang MF. Cytotoxic and nongenotoxic effects of phenolic compounds in human pulp cell cultures. *J Endod.* 2000 Aug;26(8):440-3. doi: 10.1097/00004770-200008000-00002. PMID: 11199774.

APÊNDICE 1 – TABELA SUPLEMENTAR 1

Título do artigo	Número de citações	Revista	Filiação do autor principal	País do autor principal
Asghari M, Nasoohi N, Hodjat M. High glucose promotes the aging of human dental pulp cells through Wnt/beta-catenin signaling. Dent Med Probl. 2021 Jan- Mar;58(1):39-46. doi: 10.17219/dmp/130090. PMID: 33847472.	11	Dental and medical problems	University of California, San Francisco	EUA
He X, Yang Z, Chu XY, Li YX, Zhu B, Huang YX, Wang W, Gao CY, Chen X, Zheng CY, Yang K, Zhang DL. ROR2 Downregulation Activates the MSX2/NSUN2/p21 Regulatory Axis and Promotes Dental Pulp Stem Cell Senescence. Stem Cells. 2022 Mar 31;40(3):290-302. doi: 10.1093/stmcls/sxab024. PMID: 35356984.	13	Stem Cells, Oxford University Press	Capital Medical University	China

Havelek R, Soukup T, Čmielová J, Seifrtová M, Suchánek J, Vávrová J, Mokrý J, Muthná D, Řezáčová M. Ionizing radiation induces senescence and differentiation of human dental pulp stem cells. Folia Biol (Praha). 2013;59(5):188-97. PMID: 24280141.	13	Folia biologica	Charles University in Prague	Tchéquia
Diomede F, Tripodi D, Trubiani O, Pizzicannella J. HEMA Effects on Autophagy Mechanism in Human Dental Pulp Stem Cells. Materials (Basel). 2019 Jul 16;12(14):2285. doi: 10.3390/ma12142285. PMID: 31315300; PMCID: PMC6678148.	14	Materials (Basel, Switzerland)	University "G. d'Annunzio"	Itália
Chen L, Liu L, Wu C, Yang R, Chang J, Wei X. The extracts of bredigite bioceramics enhanced the pluripotency of human dental pulp cells. J Biomed Mater Res A. 2017 Dec;105(12):3465-3474. doi: 10.1002/jbm.a.36191. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28865173.	14	Journal of Biomedical Materials Research Part A	Sun Yat-sen University	China

Li X, Feng L, Zhang C, Wang J, Wang S, Hu L. Insulin-like growth factor binding proteins 7 prevents dental pulp-derived mesenchymal stem cell senescence via metabolic downregulation of p21. Sci China Life Sci. 2022 Nov;65(11):2218-2232. doi: 10.1007/s11427-021-2096-0. Epub 2022 May 25. PMID: 35633481.	15	Science China Life Sciences	Capital Medical University School of Stomatology	China
Zayed M, Iohara K, Watanabe H, Nakashima M. CCR3 antagonist protects against induced cellular senescence and promotes rejuvenation in periodontal ligament cells for stimulating pulp regeneration in the aged dog. Sci Rep. 2020 May 25;10(1):8631. doi: 10.1038/s41598-020-65301-9. PMID: 32451381; PMCID: PMC7248074.	15	Scientific reports	Department of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Research Institute	Japão

Ok CY, Park S, Jang HO, Takata T, Lee OH, Bae MK, Bae SK. FK866 Protects Human Dental Pulp Cells against Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence. Antioxidants (Basel). 2021 Feb 10;10(2):271. doi: 10.3390/antiox10020271. PMID: 33578781; PMCID: PMC7916510.	16	Antioxidants (Basel, Switzerland)	Pusan National University	Coreia do Sul
Dong J, Sakai K, Koma Y, Watanabe J, Liu K, Maruyama H, Sakaguchi K, Hibi H. Dental pulp stem cell-derived small extracellular vesicle in irradiation-induced senescence. Biochem Biophys Res Commun. 2021 Oct 20;575:28-35. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.08.046. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34454177.	16	Biochemical and biophysical research communications	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan	Japão
Uzawa K, Kasamatsu A, Saito T, Takahara T, Minakawa Y, Koike K, Yamatoji M, Nakashima D, Higo M, Sakamoto Y, Shiiba M, Tanzawa H. Long-term culture of human odontoma-derived cells with a Rho kinase inhibitor. Exp Cell Res. 2016	16	Experimental cell research	Department of Oral Science, Graduate School of Medicine, Chiba University	Japão

Sep 10;347(1):232-240. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.005. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27514999.				
Ok CY, Park S, Jang HO, Takata T, Bae MK, Kim YD, Ryu MH, Bae SK. Visfatin Induces Senescence of Human Dental Pulp Cells. Cells. 2020 Jan 12;9(1):193. doi: 10.3390/cells9010193. PMID: 31940881; PMCID: PMC7017355.	17	Cells	Department of Dental Pharmacology, BK21 PLUS Project, School of Dentistry, Pusan National University	Coreia do Sul
Kukolj T, Trivanović D, Mojsilović S, Okić Djordjević I, Obradović H, Krstić J, Jauković A, Bugarski D. IL-33 guides osteogenesis and increases proliferation and pluripotency marker expression in dental stem cells. Cell Prolif. 2019 Jan;52(1):e12533. doi: 10.1111/cpr.12533. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30430681; PMCID: PMC6430470.	21	Cell proliferation	Laboratory for Experimental Hematology and Stem Cells, Institute for Medical Research, University of Belgrade	Sérvia

Nozu A, Hamano S, Tomokiyo A, Hasegawa D, Sugii H, Yoshida S, Mitarai H, Taniguchi S, Wada N, Maeda H. Senescence and odontoblastic differentiation of dental pulp cells. J Cell Physiol. 2018 Jan;234(1):849-859. doi: 10.1002/jcp.26905. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078208.	22	Journal of cellular physiology	Department of Endodontology and Operative Dentistry, Division of Oral Rehabilitation, Faculty of Dental Science, Kyushu University,	Japão
Liang H, Li W, Yang H, Cao Y, Ge L, Shi R, Fan Z, Dong R, Zhang C. FAM96B inhibits the senescence of dental pulp stem cells. Cell Biol Int. 2020 May;44(5):1193-1203. doi: 10.1002/cbin.11319. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32039527.	22	Cell biology international	Department of Endodontics, Capital Medical University School of Stomatology	China
Cui Y, Ji W, Gao Y, Xiao Y, Liu H, Chen Z. Single-cell characterization of monolayer cultured human dental pulp stem cells with enhanced differentiation capacity. Int J Oral Sci. 2021 Dec 15;13(1):44. doi: 10.1038/s41368-021-00140-6. PMID: 34911932; PMCID: PMC8674359.	23	International journal of oral science	The State Key Laboratory Breeding Base of Basic Sciences of Stomatology, Key Laboratory of Oral Biomedicine, Ministry of Education (Hubei-MOST KLOS & KLOBM), School and Hospital of Stomatology, Wuhan University	China

Grotheer V, Skrynecki N, Oezel L, Windolf J, Grassmann J. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells and fibroblasts differs depending on tissue origin and replicative senescence. Sci Rep. 2021 Jun 7;11(1):11968. doi: 10.1038/s41598-021-91501-y. Erratum in: Sci Rep. 2021 Jul 27;11(1):15602. doi: 10.1038/s41598-021-94497-7. Erratum in: Sci Rep. 2021 Aug 9;11(1):16502. doi: 10.1038/s41598-021-95755-4. PMID: 34099837; PMCID: PMC8184777.	24	Scientific reports	Clinic for Orthopedics and Trauma Surgery, Medical Faculty of the Heinrich Heine University	Alemanha
Zhai Y, Wei R, Liu J, Wang H, Cai W, Zhao M, Hu Y, Wang S, Yang T, Liu X, Yang J, Liu S. Drug-induced premature senescence model in human dental follicle stem cells. Oncotarget. 2017 Jan 31;8(5):7276-7293. doi: 10.18632/oncotarget.14085. PMID: 28030852; PMCID: PMC5352320.	27	Oncotarget	Department of Ophthalmology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine	China

Yang RL, Huang HM, Han CS, Cui SJ, Zhou YK, Zhou YH. Serine Metabolism Controls Dental Pulp Stem Cell Aging by Regulating the DNA Methylation of p16. J Dent Res. 2021 Jan;100(1):90-97. doi: 10.1177/0022034520958374. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32940141.	28	Journal of dental research	Department of Orthodontics, Peking University, School and Hospital of Stomatology	China
Wang K, Li L, Wu J, Qiu Q, Zhou F, Wu H. The different expression profiles of microRNAs in elderly and young human dental pulp and the role of miR-433 in human dental pulp cells. Mech Ageing Dev. 2015 Mar;146-148:1-11. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.001. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25778413.	28	Mechanisms of ageing and development	State Key Laboratory of Oral Diseases, West China College of Stomatology, Sichuan University	China
Morsczeck C. Cellular senescence in dental pulp stem cells. Arch Oral Biol. 2019 Mar;99:150-155. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.01.012. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30685471.	35	Archives of oral biology	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Regensburg	Alemanha

Kenmotsu M, Matsuzaka K, Kokubu E, Azuma T, Inoue T. Analysis of side population cells derived from dental pulp tissue. Int Endod J. 2010 Dec;43(12):1132-42. doi: 10.1111/j.1365-2591.2010.01789.x. Epub 2010 Oct 4. PMID: 21029119; PMCID: PMC3033520.	38	International endodontic journal	Department of Clinical Pathophysiology, Tokyo Dental College	Japão
Xing Y, Zhang Y, Wu X, Zhao B, Ji Y, Xu X. A comprehensive study on donor- matched comparisons of three types of mesenchymal stem cells-containing cells from human dental tissue. J Periodontal Res. 2019 Jun;54(3):286-299. doi: 10.1111/jre.12630. Epub 2018 Nov 25. PMID: 30474138.	38	Journal of periodontal research	Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Tissue Regeneration, School of Stomatology, Shandong University	China
Li L, Zhu YQ, Jiang L, Peng W. Increased autophagic activity in senescent human dental pulp cells. Int Endod J. 2012 Dec;45(12):1074-9. doi: 10.1111/j.1365-2591.2012.02064.x. Epub 2012 May 2. PMID: 22551517.	40	International endodontic journal	Department of General Dentistry, Shanghai 9th People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine	China

Zhang S, Zhang R, Qiao P, Ma X, Lu R, Wang F, Li C, E L, Liu H. Metformin- Induced MicroRNA-34a-3p Downregulation Alleviates Senescence in Human Dental Pulp Stem Cells by Targeting CAB39 through the AMPK/mTOR Signaling Pathway. Stem Cells Int. 2021 Jan 6;2021:6616240. doi: 10.1155/2021/6616240. PMID: 33505470; PMCID: PMC7806386.	41	Stem cells international	Medical College of Nankai University	China
Salkin H, Gönen ZB, Ergen E, Bahar D, Çetin M. Effects of TGF-β1 Overexpression on Biological Characteristics of Human Dental Pulp-derived Mesenchymal Stromal Cells. Int J Stem Cells. 2019 Mar 30;12(1):170-182. doi: 10.15283/ijsc18051. PMID: 30595006; PMCID: PMC6457704.	43	International journal of stem cells	Department of Pathology Laboratory Techniques, Vocational School, Beykent University	Turkia

Macrin D, Alghadeer A, Zhao YT, Miklas JW, Hussein AM, Detraux D, Robitaille AM, Madan A, Moon RT, Wang Y, Devi A, Mathieu J, Ruohola-Baker H. Metabolism as an early predictor of DPSCs aging. Sci Rep. 2019 Feb 18;9(1):2195. doi: 10.1038/s41598-018-37489-4. PMID: 30778087; PMCID: PMC6379364.	43	Scientific reports	University of Washington	EUA
Massa A, Perut F, Chano T, Woloszyk A, Mitsiadis TA, Avnet S, Baldini N. The effect of extracellular acidosis on the behaviour of mesenchymal stem cells in vitro. Eur Cell Mater. 2017 Apr 3;33:252-267. doi: 10.22203/eCM.v033a19. PMID: 28368079.	44	European cells & materials	Istituto Ortopedico Rizzoli, Orthopaedic Pathophysiology and Regenerative Medicine Unit	Itália
Choi YJ, Lee JY, Chung CP, Park YJ. Cell-penetrating superoxide dismutase attenuates oxidative stress-induced senescence by regulating the p53-p21(Cip1) pathway and restores osteoblastic differentiation in human dental pulp stem cells. Int J Nanomedicine. 2012;7:5091-106. doi:	47	International journal of nanomedicine	Craniomaxillofacial Reconstructive Sciences, Dental Research Institute, School of Dentistry, Seoul National University	Coreia do Sul

10.2147/IJN.S31723. Epub 2012 Sep 21. PMID: 23049256; PMCID: PMC3459692.				
Feng X, Xing J, Feng G, Huang D, Lu X, Liu S, Tan W, Li L, Gu Z. p16(INK4A) mediates age-related changes in mesenchymal stem cells derived from human dental pulp through the DNA damage and stress response. Mech Ageing Dev. 2014 Nov-Dec;141-142:46-55. doi: 10.1016/j.mad.2014.09.004. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304494.	47	Mechanisms of ageing and development	Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Nantong University	China
Iezzi I, Cerqueni G, Licini C, Lucarini G, Mattioli Belmonte M. Dental pulp stem cells senescence and regenerative potential relationship. J Cell Physiol. 2019 May;234(5):7186-7197. doi: 10.1002/jcp.27472. Epub 2018 Oct 26. PMID:30362542.	50	Journal of cellular physiology	Department of Clinical and Molecular Sciences-DISCLIMO, Università Politecnica delle Marche	Itália

Mas-Bargues C, Viña-Almunia J, Inglés M, Sanz-Ros J, Gambini J, Ibáñez- Cabellos JS, García-Giménez JL, Viña J, Borrás C. Role of p16^{INK4a} and BMI-1 in oxidative stress-induced premature senescence in human dental pulp stem cells. Redox Biol. 2017 Aug;12:690-698. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.002. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28410532; PMCID: PMC5390672.	51	Redox biology	Department of Physiology. Faculty of Medicine and Dentistry. University of Valencia	Espanha
Shiba H, Nakanishi K, Rashid F, Mizuno N, Hino T, Ogawa T, Kurihara H. Proliferative ability and alkaline phosphatase activity with in vivo cellular aging in human pulp cells. J Endod. 2003 Jan;29(1):9-11. doi: 10.1097/00004770-200301000-00003. PMID: 12540210.	51	Journal of endodontics	Department of Periodontology and Endodontology, Hiroshima University Faculty of Dentistry	Japão

Govindasamy V, Ronald VS, Totey S, Din SB, Mustafa WM, Totey S, Zakaria Z, Bhonde RR. Micromanipulation of culture niche permits long-term expansion of dental pulp stem cells--an economic and commercial angle. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2010 Oct;46(9):764-73. doi: 10.1007/s11626-010-9332-0. Epub 2010 Aug 20. PMID: 20725801.	55	In vitro cellular & developmental biology. Animal	Stempeutics Research Malaysia	Malásia
Ma L, Hu J, Cao Y, Xie Y, Wang H, Fan Z, Zhang C, Wang J, Wu CT, Wang S. Maintained Properties of Aged Dental Pulp Stem Cells for Superior Periodontal Tissue Regeneration. Aging Dis. 2019 Aug 1;10(4):793-806. doi: 10.14336/AD.2018.0729. PMID: 31440385; PMCID: PMC6675537.	59	Aging and disease	Molecular Laboratory for Gene Therapy & Tooth Regeneration, Beijing Key Laboratory of Tooth Regeneration and Function Reconstruction, Capital Medical University, School of Stomatology	China
Gu S, Ran S, Liu B, Liang J. miR-152 induces human dental pulp stem cell senescence by inhibiting SIRT7 expression. FEBS Lett. 2016 Apr;590(8):1123-31. doi:	60	FEBS letters	Shanghai Jiao Tong University	China

10.1002/1873-3468.12138. Epub 2016 Mar 31. PMID: 26991832.				
Satoh R, Kishino K, Morshed SR, Takayama F, Otsuki S, Suzuki F, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, Yasui T, Sakagami H. Changes in fluoride sensitivity during in vitro senescence of normal human oral cells. Anticancer Res. 2005 May-Jun;25(3B):2085-90. PMID: 16161253.	60	Anticancer research	Department of Dental Pharmacology, Meikai University School of Dentistry	Japão
Lee YH, Kim GE, Cho HJ, Yu MK, Bhattarai G, Lee NH, Yi HK. Aging of in vitro pulp illustrates change of inflammation and dentinogenesis. J Endod. 2013 Mar;39(3):340-5. doi: 10.1016/j.joen.2012.10.031. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23402504.	61	Journal of endodontics	Department of Oral Biochemistry, Institute of Oral Bioscience, BK21 program, School of Dentistry, Chonbuk National University	Coreia do Sul

Galler KM, Schweikl H, Thonemann B, D'Souza RN, Schmalz G. Human pulp-derived cells immortalized with Simian Virus 40 T-antigen. Eur J Oral Sci. 2006 Apr;114(2):138-46. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00327.x. PMID: 16630306.	62	European journal of oral sciences	Department of Operative Dentistry and Periodontology, University of Regensburg	Alemanha
Muthna D, Soukup T, Vavrova J, Mokry J, Cmielova J, Visek B, Jiroutova A, Havelek R, Suchanek J, Filip S, English D, Rezacova M. Irradiation of adult human dental pulp stem cells provokes activation of p53, cell cycle arrest, and senescence but not apoptosis. Stem Cells Dev. 2010 Dec;19(12):1855-62. doi: 10.1089/scd.2009.0449. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20331357.	67	Stem cells and development	Department of Medical Biochemistry, Charles University, Prague, Czech Republic.	Tchéquia

Horibe H, Murakami M, Iohara K, Hayashi Y, Takeuchi N, Takei Y, Kurita K, Nakashima M. Isolation of a stable subpopulation of mobilized dental pulp stem cells (MDPSCs) with high proliferation, migration, and regeneration potential is independent of age. PLoS One. 2014 May 28;9(5):e98553. doi: 10.1371/journal.pone.0098553 . Erratum in: PLoS One. 2016 Mar 11;11(3):e0151741. doi: 10.1371/journal.pone.0151741 . PMID: 24870376; PMCID: PMC4037225.	73	PloS one	Aichi-gakuin University	Japão
Wang H, Zhong Q, Yang T, Qi Y, Fu M, Yang X, Qiao L, Ling Q, Liu S, Zhao Y. Comparative characterization of SHED and DPSCs during extended cultivation in vitro. Mol Med Rep. 2018 May;17(5):6551-6559. doi: 10.3892/mmr.2018.8725. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29532869; PMCID: PMC5928637.	73	Molecular medicine reports	Tongji University	China

Mehrazarin S, Oh JE, Chung CL, Chen W, Kim RH, Shi S, Park NH, Kang MK. Impaired odontogenic differentiation of senescent dental mesenchymal stem cells is associated with loss of Bmi-1 expression. J Endod. 2011 May;37(5):662-6. doi: 10.1016/j.joen.2011.02.009. PMID: 21496667; PMCID: PMC3079884.	73	Journal of endodontics	UCLA School of Dentistry, Los Angeles, California	EUA
Ma D, Ma Z, Zhang X, Wang W, Yang Z, Zhang M, Wu G, Lu W, Deng Z, Jin Y. Effect of age and extrinsic microenvironment on the proliferation and osteogenic differentiation of rat dental pulp stem cells in vitro. J Endod. 2009 Nov;35(11):1546-53. doi: 10.1016/j.joen.2009.07.016. Epub 2009 Sep 20. PMID: 19840645.	78	Journal of endodontics	Department of Oral Histology and Pathology, School of Stomatology, Fourth Military Medical University	China
Couve E, Schmachtenberg O. Autophagic activity and aging in human odontoblasts. J Dent Res. 2011 Apr;90(4):523-8. doi: 10.1177/0022034510393347. Epub 2011 Jan 6. PMID:	83	Journal of dental research	Departamento de Biología, Laboratorio de Microscopía Electrónica, Universidad de Valparaíso	Chile

21212314.				
Feng X, Feng G, Xing J, Shen B, Tan W, Huang D, Lu X, Tao T, Zhang J, Li L, Gu Z. Repeated lipopolysaccharide stimulation promotes cellular senescence in human dental pulp stem cells (DPSCs). Cell Tissue Res. 2014 May;356(2):369-80. doi: 10.1007/s00441-014-1799-7. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24676500.	84	Cell and tissue research	Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Nantong University	China
Yi Q, Liu O, Yan F, Lin X, Diao S, Wang L, Jin L, Wang S, Lu Y, Fan Z. Analysis of Senescence-Related Differentiation Potentials and Gene Expression Profiles in Human Dental Pulp Stem Cells. Cells Tissues Organs. 2017;203(1):1-11. doi: 10.1159/000448026. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27627434.	84	Cells, tissues, organs	Xiangya Stomatology Hospital	China

Liu L, Wei X, Ling J, Wu L, Xiao Y. Expression pattern of Oct-4, Sox2, and c-Myc in the primary culture of human dental pulp derived cells. J Endod. 2011 Apr;37(4):466-72. doi: 10.1016/j.joen.2010.12.012. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21419292.	91	Journal of endodontics	Department of Operative Dentistry and Endodontics, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University	China
Alraies A, Alaidaroos NY, Waddington RJ, Moseley R, Sloan AJ. Variation in human dental pulp stem cell ageing profiles reflect contrasting proliferative and regenerative capabilities. BMC Cell Biol. 2017 Feb 2;18(1):12. doi: 10.1186/s12860-017-0128-x. PMID: 28148303; PMCID: PMC5288874.	107	BMC cell biology	Mineralised Tissue Group, Oral and Biomedical Sciences, School of Dentistry, College of Biomedical and Life Sciences, Cardiff University	Reino Unido
Bakopoulou A, Apatzidou D, Aggelidou E, Gousopoulou E, Leyhausen G, Volk J, Kritis A, Koidis P, Geurtsen W. Isolation and prolonged expansion of oral mesenchymal stem cells under clinical-grade, GMP-compliant conditions differentially affects	117	Stem cell research & therapy	Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki	Grécia

"stemness" properties. Stem Cell Res Ther. 2017 Nov 2;8(1):247. doi: 10.1186/s13287-017-0705-0. PMID: 29096714; PMCID: PMC5667471.				
Couve E, Osorio R, Schmachtenberg O. The amazing odontoblast: activity, autophagy, and aging. J Dent Res. 2013 Sep;92(9):765-72. doi: 10.1177/0022034513495874. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23803461.	236	Journal of dental research	Departamento de Biología, Laboratorio de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso	Chile

Tabela suplementar 1: Tabela apresentando os 50 artigos mais citados sobre senescência relacionada à polpa dentária.