



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

Uso de Biodentine® em regenerações e revascularizações pulpares: revisão sistemática

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:
Beatriz Alcobia Lopes Sanches

Viseu, 2024



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

UISEU

Uso de Biodentine® em regenerações e revascularizações pulpares: revisão sistemática

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Beatriz Alcobia Lopes Sanches

Orientador: Professora Doutora Sara Paixão
Coorientador: Professora Doutora Rita Noites

Viseu, 2024

Membros do Júri das Provas Públicas

Presidente: Professora Doutora Ana Sofia Direito dos Santos Duarte
Professora Auxiliar, Universidade Católica Portuguesa, Faculdade de Medicina Dentária, Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde (CIIS), Viseu, Portugal

Arguente: Professor Doutor Miguel Agostinho Beco Pinto Cardoso
Professor Auxiliar, Universidade Católica Portuguesa, Faculdade de Medicina Dentária, Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde (CIIS), Viseu, Portugal

Orientadora: Professora Doutora Ana Sara Rodrigues Paixão
Professora Auxiliar, Universidade Católica Portuguesa, Faculdade de Medicina Dentária, Viseu, Portugal

Data das provas públicas: 19/12/2024

Validação e confirmação pelos serviços
escolares:

___ / ___ / ___

Agradecimentos:

O meu sincero agradecimento à minha Orientadora, a Professora Doutora Sara Paixão, pelo apoio, disponibilidade e orientação neste trabalho e no meu percurso académico.

À minha Co-Orientadora, Professora Doutora Rita Noites, por toda a ajuda, disponibilidade e conhecimentos transmitidos ao longo destes cinco anos.

Aos meus pais, ao meu irmão e à minha irmã por acreditarem sempre em mim. Por todo o apoio, constante motivação e carinho.

À minha avó, aos meus tios e tias por todo o carinho e motivação ao longo deste percurso.

Aos meus amigos, pela amizade, companheirismo e entreaajuda ao longo destes anos.

Resumo:

Introdução: O propósito da endodontia regenerativa é o restabelecimento da função pulpar normal, em dentes que se encontram infetados e necróticos. Nesse sentido, o foco é a restauração das funções protetoras, como a imunidade pulpar inata, a sensibilidade pulpar e a reparação pulpar através da mineralização. O Biodentine® (Septodont Inc., Saint Maur des Fossés, Île-de-France, França) é um cimento hidráulico, à base de silicato de cálcio (Ca_3SiO_5), que surge posteriormente ao MTA. É um material potencialmente útil em procedimentos de revascularização pulpar, devido à sua consistência, baixa citotoxicidade e facilidade de manipulação. O objetivo principal da presente revisão sistemática foi perceber o impacto do uso do Biodentine® nas regenerações e revascularizações pulpares, de acordo com a evidência científica.

Materiais e métodos: A presente revisão sistemática fundamentou-se nas guidelines PRISMA. Deste modo, a pesquisa bibliográfica foi efetuada nas plataformas PubMed® e ScienceDirect®, com o objetivo de responder à pergunta de investigação, tendo em consideração o objetivo e os critérios estabelecidos.

Resultados: Após desconsiderar os estudos duplicados e analisar os títulos e resumos, 42 artigos foram selecionados. Posteriormente à análise do texto completo, 5 artigos foram selecionados para análise detalhada. Verificou-se a biocompatibilidade do Biodentine®, que demonstrou um bom resultado clínico aquando do seu uso em casos de regeneração e revascularização pulpares. O Biodentine® foi utilizado num caso de auto-transplante da polpa e conjuntamente com um coágulo sanguíneo. Os resultados de ambas as técnicas foram positivos, verificando-se ausência de sintomatologia e regeneração da polpa.

Conclusão: O Biodentine® revelou ser um cimento biocerâmico de uso bastante interessante em casos de regeneração e revascularização pulpares. Apresentou características bastante idênticas ao MTA, destacando-se por superar certas desvantagens presentes neste biomaterial. Deste modo, o

Biodentine® não provocou descoloração na coroa dentária aquando do seu uso e apresentou uma melhor consistência.

Palavras-chave: Biodentine, Regeneração, Revascularização, Polpa dentária

Abstract:

Introduction: The purpose of regenerative endodontics is the restoration of normal pulpal function in infected and necrotic teeth. In this regard, the focus is on the restoration of protective functions such as innate pulpal immunity, pulpal sensitivity, and pulpal repair through mineralization. Biodentine® (Septodont Inc., Saint Maur des Fossés, Île-de-France, France) is a hydraulic cement based on calcium silicate (Ca_3SiO_5), which emerged after MTA. It is a potentially useful material in pulpal revascularization procedures due to its consistency, low cytotoxicity, and ease of manipulation. The main objective of the present systematic review was to understand the impact of the use of Biodentine® on pulpal regeneration and revascularization, according to scientific evidence.

Materials and Methods: The present systematic review was based on the PRISMA guidelines. Thus, the bibliographic search was conducted on the PubMed® and ScienceDirect® platforms, with the aim of answering the research question, taking into account the defined objective and criteria.

Results: After excluding duplicate studies and analyzing the titles and abstracts, 42 articles were selected. Following a full-text review, 5 articles were chosen for detailed analysis. The biocompatibility of Biodentine® was evaluated, showing good clinical outcomes when used in cases of pulp regeneration and revascularization. Biodentine® was used in a case of pulp auto-transplantation and in combination with a blood clot. The results of both techniques were positive, with no symptoms reported and pulp regeneration observed.

Conclusion: Biodentine® has proven to be a bioceramic cement of quite interesting use in cases of pulp regeneration and revascularization. It presented characteristics very similar to MTA, standing out for overcoming certain disadvantages present in this biomaterial. Thus, Biodentine® did not cause discoloration in the dental crown when used and showed better consistency.

Keywords: Biodentine, Revascularization, Regeneration, Dental pulp

Índice

1. Introdução:	2
1.1 Endodontia.....	2
1.2 Polpa dentária.....	2
1.3 Complexo dentina-polpa	3
1.4 Endodontia regenerativa.....	3
1.5 Biodentine.....	6
1.6 Objetivos:.....	8
2. Materiais e Métodos:	10
2.1 Questão Orientadora da Investigação:	11
2.2 Critérios de inclusão e exclusão:	12
2.3 Estratégia de pesquisa:	12
2.4 Seleção dos estudos	13
2.5 Organização e análise dos dados.....	13
2.6 Avaliação da qualidade dos estudos	14
3. Resultados:	16
4. Discussão:	26
5. Conclusão:	30
6. Bibliografia:	32
7. Anexos	36

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Estratégia de localização celular. Imagem adaptada de Yang et al. (7)	4
Figura 2. Diagrama PRISMA	16
Figura 3. Tipo de dentes selecionados nos estudos.....	20
Figura 4. Modo de desinfecção	20
Figura 5. Medicação intracanal	21
Figura 6. Tempo de administração da medicação intracanal	21
Figura 7. Técnica utilizada.....	22
Figura 8. Restauração	22
Figura 9. Follow-up dos pacientes.....	23

ÍNDICE DE TABELAS:

Tabela 1. Questão PICO	11
Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão	12
Tabela 3. Características gerais dos artigos incluídos	17

SIGLAS E ACRÓNIMOS:

BD - Biodentine

BMSC - Células-tronco da medula óssea

Ca(OH)₂ - Hidróxido de cálcio

Ca₃SiO₅ - Silicato de cálcio

DPSC - Células-tronco da polpa dentária

ISO - Organização Internacional de Normalização

JBI - Joanna Briggs Institute

MTA - Agregado de trióxido mineral

NaOCl - Hipoclorito de sódio

RoB 2.0 - Risk of Bias 2.0

SCAP - Células-tronco da papila apical

Introdução

1. Introdução:

1.1 Endodontia

A endodontia é reconhecida como a área da medicina dentária que se dedica ao estudo da anatomia, da função, da saúde, das lesões e das patologias da polpa dentária e da região perirradicular, assim como a sua prevenção e tratamento. (1)

1.2 Polpa dentária

A polpa dentária é formada por tecido conjuntivo laxo, de origem mesenquimatosa, sendo bastante vascularizada e innervada. Uma vez que se localiza no interior do dente, a polpa encontra-se protegida pelo cemento, pela dentina e pelo esmalte, pelo que a integridade destes tecidos se demonstra fulcral para uma boa proteção da polpa dentária. Desta maneira, quando ocorrem agressões físicas, químicas ou biológicas nestes tecidos, a polpa poderá ser, conseqüentemente, afetada. (2)

Em relação às agressões de natureza física, destacam-se os traumas dentários e as exposições pulpares acidentais. Nas agressões químicas evidenciam-se produtos que podem irritar e agredir a polpa como os ácidos usados no condicionamento e os materiais de selamento e restauradores. (2)

Relativamente à agressão de origem biológica, onde ocorre a invasão de microrganismos nos tecidos pulpares e periapicais, destaca-se a cárie dentária. A cárie dentária, é uma doença multifatorial que pode afetar diversas estruturas do dente, incluindo o esmalte, a dentina, a polpa e o cemento. Esta condição leva à desmineralização do esmalte e da dentina e pode desencadear uma resposta inflamatória no tecido pulpar. Desta maneira, pode desenvolver-se uma infeção pulpar devido à presença de bactérias cariogénicas. (2,3)

1.3 Complexo dentina-polpa

A dentina e a polpa são tecidos que do ponto de vista embriológico, histológico e funcional se revelam idênticos. Formam um complexo, apelidado de complexo dentina-polpa, cuja vitalidade é crucial para preservar um dente funcionalmente viável. As células que se encontram na periferia da polpa, os odontoblastos, desempenham um papel fundamental na síntese e secreção da dentina, que, por sua vez, contribui para a proteção da vitalidade pulpar. As células presentes na polpa, para além de fulcrais na manutenção da homeostase dos tecidos, posteriormente ao desenvolvimento dentário, são também importantíssimas na resposta defensiva aquando de um estímulo prejudicial. Além disso, parte dessas células, concomitantemente com a matriz dentinária, desempenham um papel essencial na mediação dos processos de reparação que ocorrem após uma lesão, resultando numa regeneração tecidual. (4)

De facto, os componentes bioquímicos presentes na dentina, depositados no tecido após serem segregados pelos odontoblastos, desempenham um papel crucial nas respostas naturais de reparação. (4)

1.4 Endodontia regenerativa

O propósito da endodontia regenerativa é o restabelecimento da função pulpar normal, em dentes que se encontram infetados e necróticos. Nesse sentido, o foco é a restauração das funções protetoras, como a imunidade pulpar inata, a sensibilidade pulpar e a reparação pulpar através da mineralização. Pretende-se que, após a eliminação de bactérias e de tecido pulpar necrótico, haja um repovoamento de células-tronco, que ocorra uma regeneração pulpar. Deste modo, há a necessidade de substituir os tecidos que se apresentam inflamados e necróticos por tecidos regenerados semelhantes à polpa, de modo a revitalizar os dentes. (5,6,7)

Os procedimentos regenerativos endodônticos fundamentam-se na interação entre células-tronco, estruturas de suporte apelidadas de *scaffolds* e substâncias que estimulam o crescimento celular, os fatores de crescimento. Deste modo, de maneira a promover a revascularização e regeneração pulpar,

existem duas estratégias aplicadas na prática clínica. Uma das estratégias envolve a migração de células-tronco para o interior do dente, promovendo a regeneração de tecidos pulpareis saudáveis. As fontes de células-tronco incluem células-tronco da polpa dentária (DPSCs), células-tronco da medula óssea (BMSCs), células-tronco da papila apical (SCAP), entre outras. As DPSCs podem contribuir para a regeneração pulpar em dentes imaturos assim como as SCAP. Já as BMSCs têm a capacidade de migrar para o canal radicular e, deste modo, participar na formação da polpa, mantendo a homeostase pulpar, em dentes maduros. (7)

De modo a executar a regeneração pulpar através da localização celular, é necessária uma desinfecção do canal radicular eficaz e um alargamento do forâmen apical. De seguida, é necessário o transplante de um *scaffold* bioativo com moléculas sinalizadoras e posterior restauração dentária. Deste modo, os fatores de crescimento, que são libertados pelos *scaffolds* para os tecidos circundantes, irão recrutar células-tronco. Assim, as células recrutadas migram, proliferam, diferenciam-se no *scaffold* e participam na formação de vasos sanguíneos, nervos e também na deposição regulada de dentina. É, no entanto, fulcral que se proceda a um acompanhamento regular do paciente, de modo a verificar a viabilidade da polpa regenerada. (7)

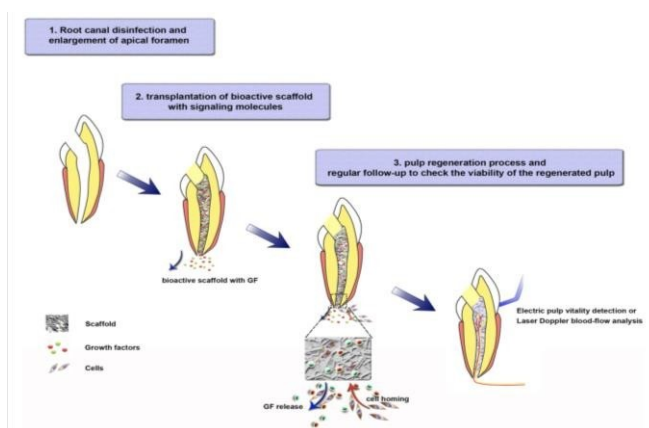


Figura 1. Estratégia de localização celular. Imagem adaptada de Yang *et al.* (7)

Outra estratégia de regeneração e revascularização pulpar envolve o transplante e consiste na introdução direta de células provenientes de uma

linhagem tronco-celular purificada e livre de patógenos no tecido danificado, de maneira a promover a sua regeneração. Estas células são cultivadas em laboratório, seguindo padrões específicos de conformidade e desinfecção e o tecido resultante é desenvolvido *in vitro*, assumindo a forma de películas em nano-fibras poliméricas que são biodegradáveis. Alternativamente, as células podem ser cultivadas em películas feitas de proteínas da matriz extracelular, como fibronectina ou colagénio. (7, 13)

Uma vez que existem dois pré-requisitos a ter em consideração para que ocorra a regeneração pulpar, sendo eles a correta e eficiente desinfecção do canal radicular e o tamanho adequado do forâmen apical, é fulcral que o espaço pulpar e as paredes dentinárias se encontrem corretamente desinfetadas. Assim, é necessário um nível de desinfecção eventualmente superior ao da terapia endodôntica tradicional, previamente à realização dos procedimentos de regeneração da polpa. Esta desinfecção pode ocorrer através do uso de medicação intracanal, juntamente com uma irrigação apical através do sistema EndoVac, que utiliza pressão negativa ou ativação ultrassónica e/ou laser. (7)

Também o forâmen apical necessita de ter um tamanho adequado para que ocorra regeneração pulpar, especialmente em dentes com ápex fechado, em adultos. O forâmen é o único meio pelo qual os vasos sanguíneos, os nervos e as células, que se encontram na polpa dentária, comunicam com os tecidos circundantes. Um forâmen apical demasiado pequeno dificultará a migração de células endógenas, a neovascularização e a reinervação, durante a regeneração. Deste modo, o forâmen apical deve ter o menor tamanho possível, mas não pode afetar a migração celular, a neovascularização e a reinervação. (7)

Os tecidos pulpaes regenerados devem, idealmente, ser tecidos conjuntivos capazes de produzir dentina, de maneira semelhante à da polpa normal, isto é, a dentina regenerada deve ser formada com uma taxa de deposição bastante baixa. Deste modo, para evitar a calcificação da polpa e consequente perda da viabilidade pulpar e bloqueio do sistema canal, nenhum tecido mineralizado deve ser formado no centro do tecido regenerado. Para além disso, os tecidos pulpaes devem ter densidade e estrutura celular semelhante à da polpa natural. (7)

A vascularização e a inervação são outras características da polpa dentária, fulcrais nos tecidos pulpares regenerados. Deve existir uma conexão entre os tecidos periapicais ao redor do dente e dos vasos sanguíneos regenerados. É importante que o tecido regenerado seja inervado, de modo que os dentes sejam capazes de sentir estímulos. (7)

Deste modo, posteriormente à criação de um ambiente apropriado, dentro do espaço do canal radicular, em que há ausência de bactérias e de tecido pulpar necrótico, necessitamos de um selamento coronal hermético, que promova o repovoamento das células-tronco e a regeneração de tecido pulpar. (6)

Assim, na revascularização pulpar, é colocado um material protetor, coronalmente ao coágulo sanguíneo, de modo a evitar a recontaminação e facilitar a diferenciação das células-tronco mesenquimais para produzir novos tecidos dentários. O Biodentine[®] é um material potencialmente útil na proteção de coágulos sanguíneos em procedimentos de revascularização pulpar, devido à sua consistência, baixa citotoxicidade e facilidade de manipulação. (8, 14)

1.5 Biodentine

Este é um cimento hidráulico, à base de silicato de cálcio (Ca_3SiO_5), que surge posteriormente ao agregado trióxido mineral (MTA), tornando-se num produto comercial em 2009 (Septodont, Saint Maur des Fosses, França). É um cimento composto por dois componentes, um pó e um líquido. O pó é formado por silicato tricálcico, silicato dicálcico, carbonato de cálcio, óxido de ferro e óxido de zircônio e o líquido é constituído por cloreto de cálcio e por um polímero hidrossolúvel. Aquando da sua utilização, cinco gotas do líquido são adicionadas ao pó, numa cápsula, que é, posteriormente, agitada mecanicamente por 30 segundos. (9, 10)

Deste modo, a partir da reação do pó com o líquido, ocorre o endurecimento do cimento, que leva à liberação de iões/moléculas, que inibem o crescimento bacteriano e interagem com os tecidos moles e duros subjacentes, levando ao amortecimento da reação inflamatória e induzindo a cicatrização/regeneração dos tecidos. Segundo as diretrizes ISO (Organização

Internacional de Normalização) o tempo de presa do Biodentine® é de 15 ± 1 min. (9,10)

Este cimento biocerâmico, destaca-se pelas suas notáveis características mecânicas e biológicas, sendo um material extremamente versátil com várias aplicações clínicas. De facto, para além de ser utilizado como um material de substituição de dentina, indicado em casos onde há necessidade de proteger a polpa, direta e indiretamente, é também utilizado em diversos procedimentos endodônticos, incluindo casos de perfurações radiculares e de furca, no tratamento de reabsorções radiculares interna e externa, em casos de pulpotomia, de apexificação e é também utilizado como material de preenchimento para canais radiculares. (9,10)

Aquando da utilização de Biodentine® na prática clínica, foram destacadas características que revelaram ser mais favoráveis em comparação a outros cimentos à base de silicato de cálcio. De facto, a resistência à compressão é umas das propriedades que se distingue no Biodentine®, que lhe permite suportar uma elevada carga mastigatória. Também a resistência à flexão, o módulo de elasticidade, e a dureza, se revelaram maiores neste cimento biocerâmico, assim como a adesão à dentina. De destacar que este cimento demonstrou um selamento histológico de maior qualidade para a dentina. (9,10)

Relativamente ao potencial de descoloração, o Biodentine® destacou-se em relação ao MTA uma vez que não causa descoloração, mantendo a estabilidade da cor, contrariamente ao outro cimento. (9 -12)

Em relação à biocompatibilidade, o Biodentine® é um material que se revela seguro, não comprometendo a vitalidade do tecido/célula alvo. De facto, este cimento biocerâmico colabora com a migração de células residentes nos tecidos, como células estaminais, para o local da lesão, ajudando na angiogénese. (8,10)

1.6 Objetivos:

O principal objetivo da presente revisão sistemática é perceber o impacto do uso do Biodentine® nas regenerações e revascularizações pulpares, de acordo com a evidência científica. Deste modo, pretende-se analisar se será benéfico o seu uso em comparação com outros biomateriais.

Materiais e Métodos

2. Materiais e Métodos:

Uma revisão sistemática espelha uma avaliação rigorosa, de modo imparcial e de maneira abrangente da literatura. De facto, com o objetivo de se realizar uma pesquisa englobante, evitar o viés e avaliar de forma crítica os estudos, as revisões sistemáticas utilizam métodos explícitos. (15)

Os princípios fulcrais para a realização de uma revisão sistemática são: ser exaustiva e incluir toda a literatura pertinente; ser realizada a partir de uma metodologia rigorosa, incluindo uma questão orientadora de investigação, definição de um protocolo, pesquisa da literatura, recolha, triagem e análise, deve ser abrangente de modo a selecionar todos os artigos com relevância acerca do tópico em investigação e, por fim, envolver pelo menos duas pessoas, particularmente na triagem de artigos e na seleção de dados. (15)

O protocolo deste estudo foi registado na plataforma PROSPERO com o código: CRD42024552087 e com o título “Use of Biodentine in Pulp Regenerations and Revascularizations: a systematic review”.

2.1 Questão Orientadora da Investigação:

A questão de investigação da presente revisão sistemática é: Em pacientes que requerem regeneração dentino-pulpar/ revascularização, o Biodentine® supera os métodos convencionais, como o MTA, no alcance de uma melhor regeneração do tecido?

Tabela 1. Questão PICO

Questão PICO:	
População	Pacientes que requerem regeneração dentino-pulpar/revascularização
Intervenção	O Biodentine®
Comparação	Os métodos convencionais como o MTA
Outcomes	Se o Biodentine® alcança uma melhor regeneração do tecido
Tipos de Estudo	Estudos observacionais Estudos experimentais, Ensaio clínico randomizado controlado, Série de caso

2.2 Critérios de inclusão e exclusão:

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Artigos de pesquisa originais focados no uso de Biodentine® para a regeneração ou revascularização da polpa dentária, em dentes permanentes	Artigos que abordem o uso de outros biomateriais, não estabelecendo um termo comparativo com o Biodentine®
Estudos que descrevam avanços na regeneração ou revascularização da polpa dentária	Estudos que sejam Revisões, Revisões Sistemáticas e Meta-análises, Comentários
Estudos <i>in vivo</i> com relevância direta na regeneração/revascularização do tecido aquando do uso do Biodentine®	Estudos <i>in vitro</i> sem relevância direta para aplicações <i>in vivo</i>
Estudos que fornecem informações detalhadas sobre as características e resultados do Biodentine®	Estudos não relacionados com a regeneração ou revascularização da polpa dentária
Artigos publicados nos últimos 10 anos, para garantir relevância	Artigos cujo idioma não seja inglês

2.3 Estratégia de pesquisa:

Tendo em consideração a questão orientadora, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em 2 bases de dados, complementada por pesquisa manual, de modo a identificar estudos relevantes, tendo sido incluída a PubMed® e ScienceDirect®. Foram incluídos artigos de Janeiro de 2013 até Dezembro de 2023.

Foram utilizados termos MeSH conjugados com termos de escrita livre e com operadores booleanos da seguinte forma: (“Dental Pulp”) AND (“Regeneration” OR “Revitalization” OR “Repair” OR “Revascularization”) AND (“tricalcium silicate” OR “Biodentine” OR “dentine substitute” OR “tricalcium silicate”).

Posteriormente à pesquisa nas bases de dados, procedeu-se à eliminação dos artigos duplicados e, de seguida, analisou-se o título e o *abstract* dos artigos selecionados. Após a análise, foram destacados os artigos para leitura integral.

2.4 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por 2 investigadores independentes (B.S e S.P), que analisaram o título e o resumo de cada artigo.

2.5 Organização e análise dos dados

Após a leitura integral dos artigos selecionados, foi recolhida a informação relevante para o estudo e posteriormente organizada numa tabela da seguinte forma:

- Autor e ano de publicação do estudo;
- Tipo de estudo;
- Objetivo do estudo;
- Pacientes/tipo de dentes;
- Modo de desinfeção;
- Medicação;
- Tempo de administração do medicamento;
- Técnica;
- Restauração;
- Acompanhamento;
- Resultados;

2.6 Avaliação da qualidade dos estudos

Depois de selecionados os artigos, foi realizada a avaliação da qualidade dos estudos com o auxílio da ferramenta JBI, onde foi selecionada a *checklist* “case reports” e a *checklist* “case series”. Foi também utilizada a ferramenta RoB 2.0, para avaliar a qualidade dos estudos randomizados. As questões encontram-se respondidas no anexo 1.

Verificou-se que, nos cinco artigos analisados, o risco de viés era baixo. Os estudos denotaram credibilidade nas suas aplicações clínicas, apresentado uma metodologia bem descrita e conduzida.

Resultados

3. Resultados:

Inicialmente, através da pesquisa realizada, foram identificados 451 estudos, nas seguintes bases de dados eletrônicas: 94 da PubMed®; e 356 do ScienceDirect. Após desconsiderar os estudos duplicados e analisar os títulos e resumos, 42 artigos foram selecionados. Posteriormente à análise do texto completo, 5 artigos foram selecionados para análise detalhada.

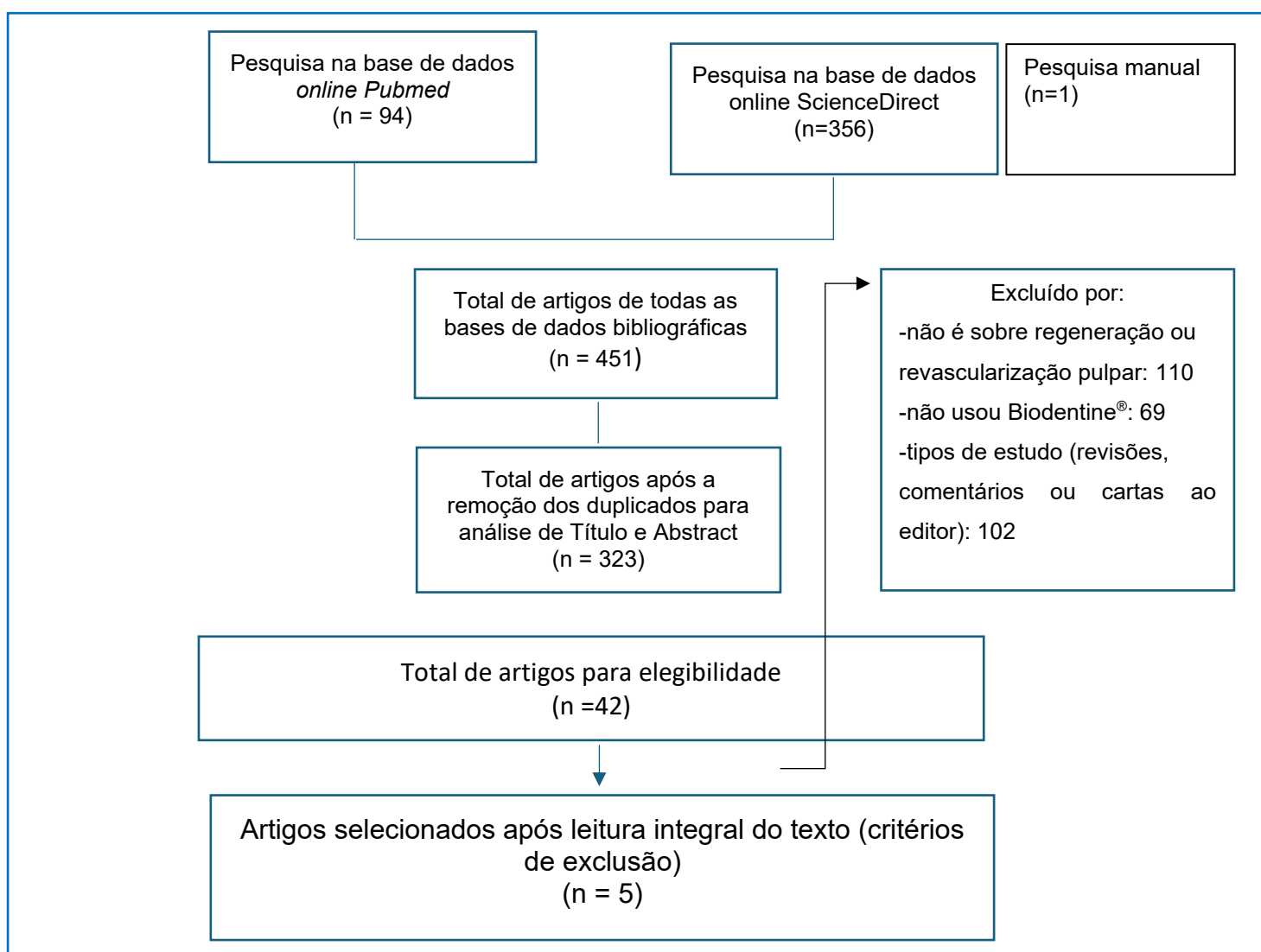


Figura 2. Diagrama PRISMA

As principais características dos artigos incluídos para análise encontram-se descritas na seguinte tabela:

Tabela 3. Características gerais dos artigos incluídos

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Desinfecção	Medicação	Tempo de administração do medicamento	Técnica	Restauração	Follow-up	Resultados
<i>Feitosa et al. 2021 (16)</i>	Follow-Up of 3 Clinical Cases	Desenvolver um novo método de terapia endodôntica, o autotransplante da polpa dentária.	Três pacientes: 3 pré-molares uniradiculares e 3 molares	Solução triantibiótica: ciprofloxacina, minociclina e metronidazol	Solução triantibiótica: ciprofloxacina, minociclina e metronidazol	Não referido	Autransplante da polpa + Biodentine	Cimento de ionômero de vidro modificado por resina + Resina composta	12 meses	3 e 6 meses: vitalidade positiva da polpa e regressão das lesões periapicais. 9 aos 12 meses: todos os dentes estavam revascularizados, com vitalidade restabelecida, sem sinais de radiolucência endodôntica ou complicações.
<i>El-Kateb et al, 2020 (17)</i>	Randomized Controlled Clinical Trial	Avaliar quantitativamente a regeneração tecidual após procedimentos endodônticos regenerativos com dois tamanhos diferentes de preparo apical em dentes maduros, utilizando a ressonância magnética.	18 dentes anteriores maxilares necróticos maduros com lesão periapical (17 incisivos centrais e 1 incisivo lateral)	20 ml 1,5% NaOCl	Não referido	Não referido	Coágulo de sangue + Biodentine	Cimento de ionômero de vidro modificado por resina + de resina composta	12 meses	Todos os 18 dentes estavam sem sintomatologia, com cicatrização das lesões periapicais prévias. Não existiu uma diferença estatisticamente significativa entre a intensidade do sinal nos dentes contralaterais normais e a dos tecidos regenerados nos dentes tratados. Mais de 60% dos casos recuperaram a sensibilidade pulpar após 12 meses. Os procedimentos endodônticos regenerativos podem ser bem-sucedidos na regeneração de tecido semelhante à polpa vital em dentes maduros necróticos, independentemente de um diâmetro apical de 0,3 mm ou 0,5 mm. A ressonância magnética demonstrou ser uma ferramenta importante para visualizar e avaliar a regeneração do tecido <i>in vivo</i> .
<i>Bakhtiar et al, 2017 (18)</i>	Case Series	Descrever os resultados clínicos e radiográficos de um procedimento regenerativo da polpa após o uso de fibrina rica em plaquetas, um concentrado plaquetário de segunda geração, em dentes imaturos com polpas necróticas.	4 pacientes: 4 dentes imaturos com necrose pulpar. (3 incisivos centrais maxilares e 1 incisivo lateral maxilar)	20 ml 1,5% NaOCl	Ciprofloxacina, metronidazol e cefaclor	2 a 3 semanas	Coágulo de sangue - fibrina rica em plaquetas + Biodentine	Cimento de ionômero de vidro + resina composta	18 meses	Os coágulos de fibrina rica em plaquetas atuaram como <i>scaffolds</i> eficazes para a regeneração do conteúdo pulpar em dentes imaturos com polpas necróticas. Todos os casos estavam assintomáticos nas consultas de acompanhamento em 1, 3, 6, 12 e 18 meses. Nas radiografias verificou-se a resolução das lesões periapicais, desenvolvimento adicional da raiz e fecho apical em todos os casos.
<i>Meza et al, 2019 (19)</i>	Case Report	Tratamento celular autólogo regenerativo, através de células tronco mesenquimais da polpa dentária inflamada e de fibrina rica em plaquetas e	1 paciente: terceiro molar superior (28) em pulpite irreversível sintomática	20 ml 1,5% NaOCl	Hidróxido de cálcio	4 semanas	Coágulo de sangue + Biodentine	Resina composta	36 meses	Destacou-se que o uso de células-tronco da polpa dentária e a matriz de fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) em procedimentos endodônticos regenerativos podem ser uma terapia eficaz para dentes permanentes maduros, promovendo a regeneração do tecido pulpar e a manutenção da função dentária.

		leucócitos (L-PRF) num dente maduro.								Durante o período de acompanhamento, o paciente permaneceu completamente assintomático, com ausência de patologia na área periapical. No último exame, o dente apresentou uma resposta tardia ao teste do frio e ao teste elétrico de vitalidade, revelando algum grau de vitalidade pulpar.
<i>Aly et al, 2019 (14)</i>	Randomized clinical study	Avaliar o efeito do MTA e do biodentine na revascularização de dentes permanentes anteriores não vitais e imaturos.	24 pacientes: 26 dentes permanentes anteriores não vitais e imaturos	1,5% NaOCl	Metronidazol e ciprofloxacina	4 semanas	Grupo I: coágulo de sangue + Biodentine Grupo II: coágulo de sangue + MTA	Resina composta	12 meses	Não existiu uma diferença significativa quando o uso de biodentine e o uso de MTA. Destacou-se uma diferença notória na incidência de descoloração quando o uso de MTA. Ambos os materiais apresentaram sucesso clínico na resolução dos sinais e sintomas associados a dentes necróticos.

Quanto ao tipo de dentes selecionados foram incluídos: 3 pré-molares no estudo de Feitosa *et al.* (16); 18 incisivos maxilares no estudo de El-Kateb *et al.* (17); 4 incisivos maxilares imaturos no estudo de Bakhtiar *et al.* (18); 1 terceiro molar superior no estudo de Meza *et al.* (19) e 26 dentes anteriores imaturos no estudo de Aly *et al.* (14) (Figura 3)

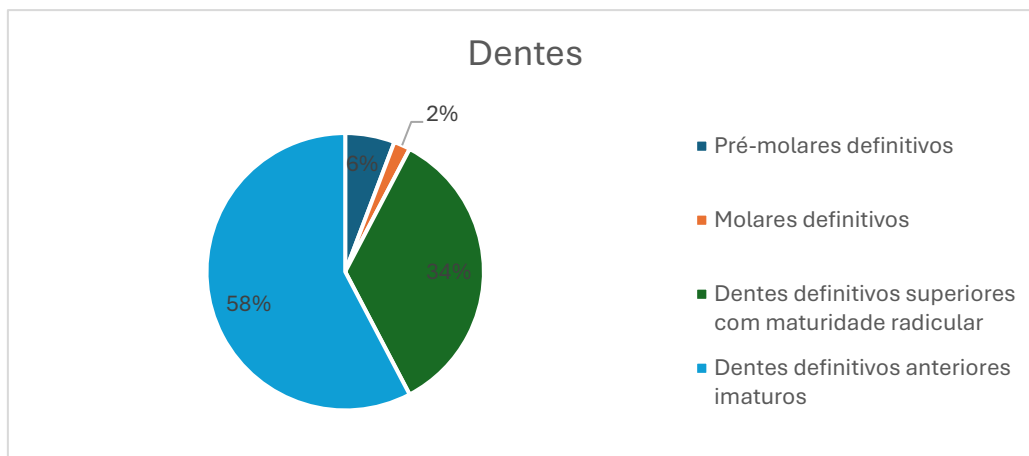


Figura 3. Tipo de dentes selecionados nos estudos

Relativamente ao modo de desinfecção, no estudo de Feitosa *et al.* (16) utilizou-se uma solução tri-antibiótica (ciprofloxacina, minociclina e metronidazol) e em quatro estudos (17,18,19) foi utilizado hipoclorito de sódio (NaOCl) na mesma concentração (1,5%). (Figura 4)

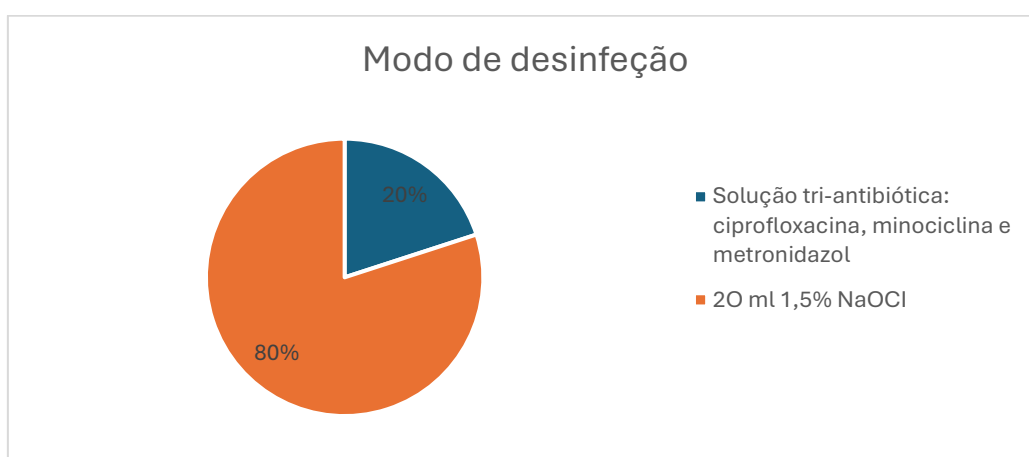


Figura 4. Modo de desinfecção

Em relação à medicação intra-canal, no estudo de Feitosa *et al.* (16) recorreu-se a uma solução tri-antibiótica (ciprofloxacina, minociclina e metronidazol); no estudo de El-Kateb *et al.* (17) não se destacou o uso de medicação; no estudo de Bakhtiar *et al.* (18) utilizou-se ciprofloxacina, metronidazol e cefaclor; no estudo de Meza *et al.* (18) aplicou-se hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$); e no estudo de Aly *et al.* utilizou-se metronidazol e ciprofloxacina. (Figura 5)

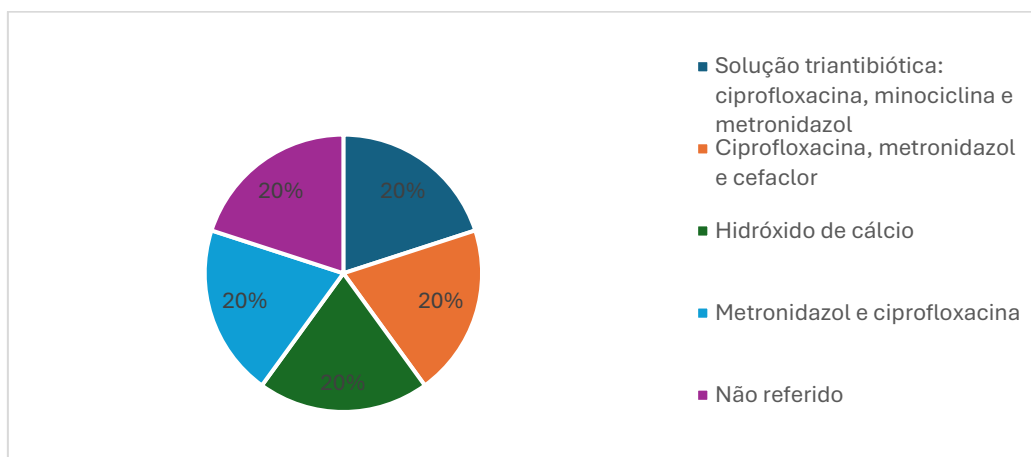


Figura 5. Medicação intracanal

Quanto ao tempo de administração da medicação: nos estudos de Feitosa *et al.* (16) e El-Kateb *et al.* (17), não permaneceu medicação entre sessões; no estudo de Bakhtiar *et al.* (18) manteve-se por 2 a 3 semanas; e no estudo de Meza *et al.* (19) e Aly *et al.* (14) por 4 semanas. (Figura 6)

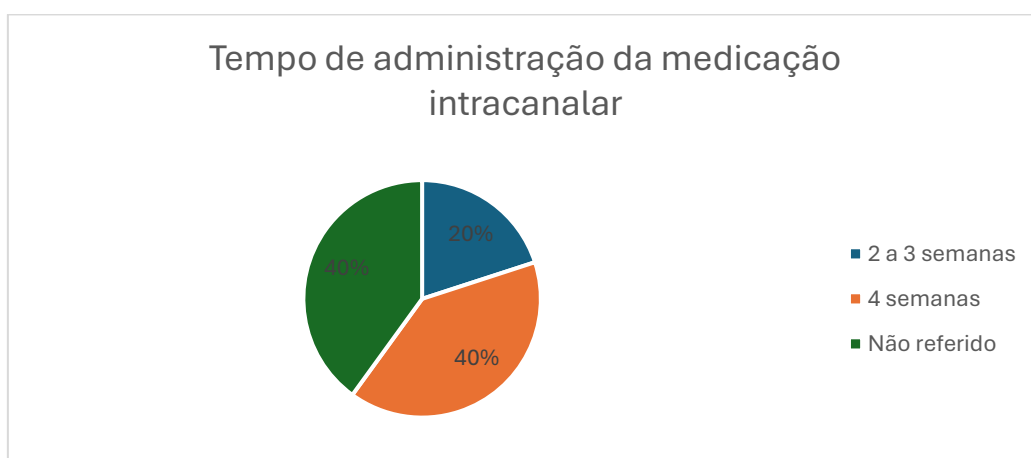


Figura 6. Tempo de administração da medicação intracanal

Relativamente à técnica utilizada, no estudo de Feitosa *et al.* (16), realizou-se o auto-transplante da polpa, seguido da aplicação de Biodentine®; no estudo de El-Kateb *et al.* (17), Bakhtiar *et al.* (18) e Meza *et al.* (19), esteve envolvida a colocação de um coágulo de sangue e posterior aplicação de Biodentine®; no estudo de Aly *et al.* (14), destacou-se a aplicação de um coágulo de sangue seguido do uso de Biodentine® e um coágulo de sangue seguido do uso de MTA. (Figura 7)

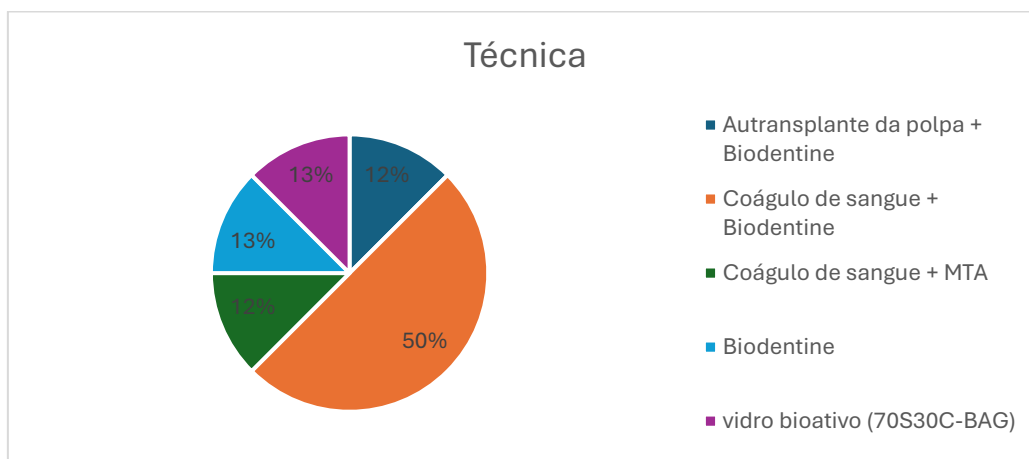


Figura 7. Técnica utilizada

Quanto ao método de restauração, no estudo de Feitosa *et al.* (16), Kateb *et al.* (17) e Bakhtiar *et al.* (18), utilizou-se cimento de ionômero de vidro modificado por resina e resina composta, no estudo de Meza *et al.* (19) e Aly *et al.* (14), aplicou-se resina composta. (Figura 8)

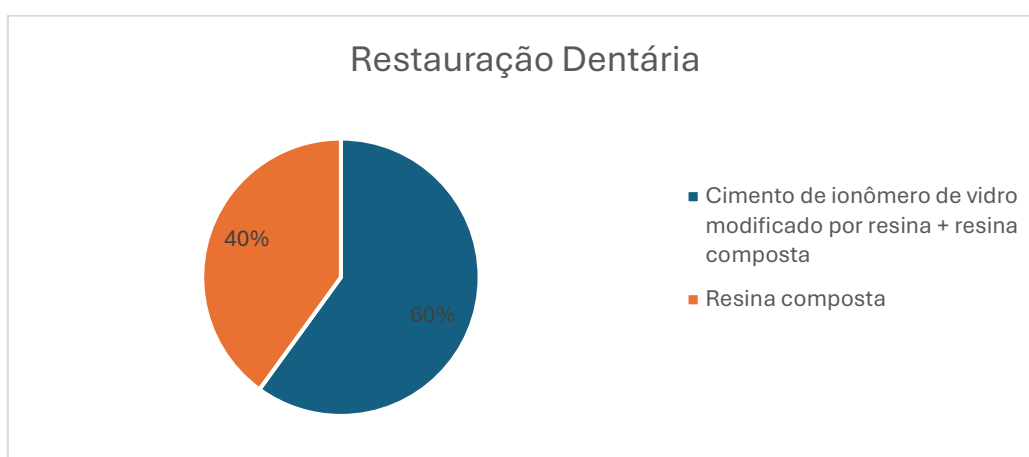


Figura 8. Restauração Dentária

Em relação ao acompanhamento dos casos, este variou entre os 12 meses (16, 17, 14), 18 meses (18) e os 36 meses (19). (Figura 9)

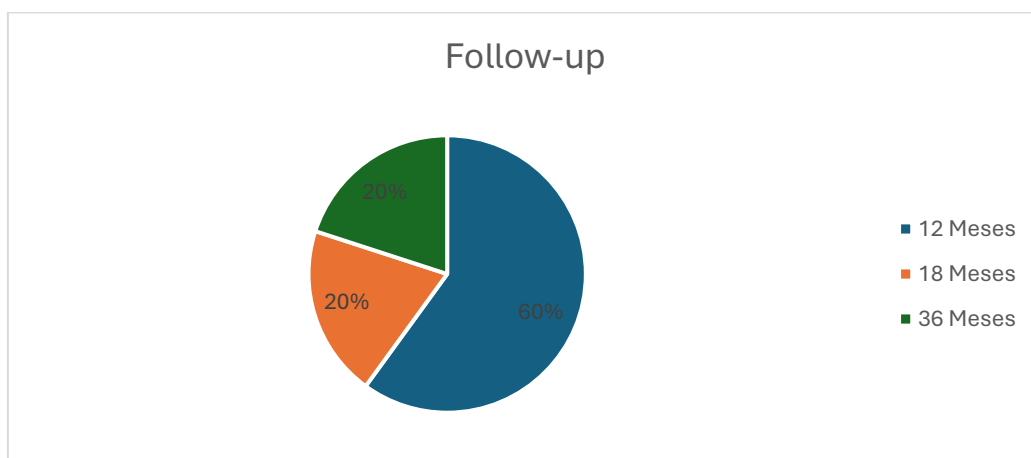


Figura 9. Follow-up dos pacientes

Discussão

4. Discussão:

O principal objetivo da presente revisão sistemática foi perceber o impacto do uso do Biodentine® nas regenerações e revascularizações pulpares, de acordo com a evidência científica. Deste modo, os estudos que foram incluídos procuram entender se será benéfico o seu uso em comparação com outros materiais.

Quando pretendemos que haja regeneração do tecido, é necessário que ocorra proliferação, migração e adesão das células. Deste modo, as células progenitoras dão origem a uma nova geração de células com características semelhantes a odontoblastos, reconstituindo o contínuo perdido na interface polpa-dentina. (20)

De acordo com o estudo de Feitosa et *al.*, ocorreu regeneração nos dentes onde se auto-transplantaram as polpas dentárias e se aplicou Biodentine®. Deste modo, previamente ao auto-transplante da polpa, o canal de cada pré-molar foi instrumentado e irrigado com uma solução tri-antibiótica: ciprofloxacina, minociclina e metronidazol e, posteriormente ao auto-transplante, aplicou-se Biodentine®, seguido de uma restauração. Durante o acompanhamento de cada caso, por cerca de 12 meses, foi possível observar que as três polpas se encontravam vitais, havia regressão das lesões periapicais e ausência de complicações. (16)

Destacou-se a biocompatibilidade deste cimento biocerâmico, que promoveu a libertação de fatores de crescimento odontogénicos, a formação de uma ponte de dentina e a expressão da enzima fosfatase alcalina. O biomaterial selecionado demonstrou um papel importante no sucesso clínico do tratamento, que se revela uma técnica inovadora. (10, 16, 21)

A bioatividade traduz-se na capacidade de um determinado material interagir com um organismo vivo ou um sistema biológico, provocando uma resposta

particular. Quando nos referimos à área da medicina, a bioatividade é uma característica que se revela bastante importante uma vez que pode determinar a adequação de um material em várias aplicações. Esta é uma das particularidades fulcrais do Biodentine[®], que permite a sua aplicação em contacto com o tecido pulpar. (22, 23)

Os estudos desenvolvidos por El-Kateb *et al.* (17), Bakhtiar *et al.* (18), Meza *et al.* (19) e Aly *et al.* (14), destacam procedimentos de revascularização pulpar, similares entre si, onde se utilizou Biodentine[®], e onde se apresentaram bons resultados clínicos. Primeiramente, é importante salientar os três fatores de que depende o sucesso do tratamento de revascularização pulpar, destacando-se a eficaz desinfeção do canal radicular, a presença de um coágulo sanguíneo e o selamento cervical hermético. (24) Nestes estudos, recorreu-se ao NaOCl com uma concentração de 1,5%, de modo a desinfetar os canais e posteriormente utilizaram-se coágulos sanguíneos e Biodentine[®], seguido de uma restauração.

Na literatura destaca-se o potencial deste cimento como um material vantajoso na proteção de coágulos sanguíneos, aquando um procedimento de revascularização pulpar. Destacam-se algumas das suas características como a facilidade de manipulação, a sua composição e a sua consistência. (24)

De salientar que o método de utilização do coágulo sanguíneo revela-se como o mais frequentemente utilizado no tratamento endodôntico regenerativo, de modo a induzir a reparação do tecido periapical e a estimular o fecho apical. (24)

Concretamente no estudo de Aly *et al.*, um estudo randomizado, foi possível observar e avaliar o efeito do MTA e do Biodentine[®] na revascularização de dentes permanentes não vitais e imaturos. De facto, foram realizados procedimentos regenerativos com os biomateriais destacados e foi, posteriormente, verificado clínica e radiograficamente a evolução dos dentes submetidos ao tratamento. Concluiu-se que o Biodentine[®] e o MTA apresentam as mesmas propriedades, fulcrais na proteção de coágulos sanguíneos, em procedimentos de revascularização pulpar, mas, o cimento hidráulico, à base de

silicato de cálcio, destacou-se por superar certas desvantagens clínicas presentes no MTA. De facto, o Biodentine® revelou uma melhor consistência, tornando, deste modo, possível que a restauração fosse executada na mesma sessão e não causou descoloração, mantendo a estabilidade da coroa dentária. (8, 14)

No estudo El-Kateb *et al.*, também se destacaram as vantagens do uso de Biodentine®. Foi referido que se optou pela sua aplicação pela existência de maior adesão e viabilidade celular, comparativamente com o MTA. (17) No estudo El-Kateb *et al.*, destacou-se a biocompatibilidade característica do cimento hidráulico, a boa capacidade de selamento e a sua bioatividade. Para além disso, denotou-se a ausência de descoloração dentária após o seu uso. Neste ensaio clínico randomizado, referiu-se a capacidade do Biodentine® em estimular o crescimento e a regeneração das células-tronco, assim como as suas propriedades antibacterianas. Foi ainda destacado que, em comparação com o Biodentine®, o ph elevado presente no MTA influenciou a formação de depósitos de cálcio precoces, podendo justificar o efeito citotóxico provocado pelo MTA nas células. (17)

Em todos os estudos incluídos, o Biodentine® apresentou características favoráveis, como a sua elevada biocompatibilidade, a ótima capacidade antimicrobiana e a capacidade de segregar fatores de crescimento, induzindo a regeneração e revascularização da polpa.

Denotou-se que o Biodentine® apresentou resultados clínicos, histológicos e anti-inflamatórios favoráveis, promovendo a regeneração do tecido pulpar.

Em suma, esta revisão sistemática, desenvolvida a partir de uma breve amostra, conclui que o Biodentine® é um cimento com características vantajosas aquando do seu uso em casos onde se pretende que ocorra regeneração e revascularização da polpa.

Conclusão

5. Conclusão:

A presente revisão sistemática procura responder à questão: “Em pacientes que requerem regeneração dentino-pulpar/ revascularização, o Biodentine supera os métodos convencionais, como o MTA, no alcance de uma melhor regeneração do tecido?”.

Os estudos incluídos na pesquisa permitem concluir que o Biodentine® é um cimento de uso bastante interessante em casos de regeneração e revascularização pulpare. Apresentou características bastante idênticas ao MTA, destacando-se por superar certas desvantagens presentes neste biomaterial. Deste modo, o Biodentine® não provocou descoloração na coroa dentária aquando do seu uso e apresentou uma melhor consistência, revelando ser um biomaterial de recomendável aplicação em pacientes com necessidade de regeneração e revascularização pulpare.

Relativamente às limitações deste estudo, o facto de existirem poucos estudos acerca do uso de Biodentine® em regenerações e revascularizações pulpare, não permitiu uma amostra significativa acerca da sua utilização em casos onde se pretende que ocorra regeneração e revascularização da polpa.

Desta maneira, será importante continuar a explorar utilização deste cimento biocerâmico, que apresenta potencial em casos de revascularização e regeneração pulpare.

Bibliografia

6. Bibliografia:

1. Guidelines Q. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. 2006;921–30.
2. Jorge AOC. Microbiologia e Imunologia oral. Rio de Janeiro:Elsevier;2012.p.289–290.
3. Azevedo JKN, Vasconcelos MG, Vasconcelos RG. A tríade da engenharia tecidual aplicada na regeneração endodôntica: uma revisão de literatura. Rev Salusvita. 2020;39(4):1093-1110.
4. Sloan, AJ. Biology of the Dentin-Pulp Complex. Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences. 2015; 371–378
5. Cao Y, Song M, Kim E, Shon W, Chugal N, Bogen G, Lin L, Kim RH, Park NH, Kang MK. Pulp-dentin regeneration: Current state and future prospects. J Dent Res. 2015;94(11):1544-1551.
6. Topçuoğlu G, Topçuoğlu HS. Regenerative endodontic therapy in a single visit using platelet-rich plasma and Biodentine in necrotic and asymptomatic immature molar teeth: a report of 3 cases. J Endod. 2016;42(9):1344-1346.
7. Yang J, Yuan G, Chen Z. Pulp Regeneration: Current Approaches and Future Challenges. Front Physiol. 2016;7:58
8. Bortoluzzi EA, Niu L, Palani CD, El-Awady AR, Hammond BD, Pei DD, Tian FC, Cutler CW, Pashley DH, Tay FR. Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization. Dent Mater. 2015;31(12):1510–1522
9. Ravi H, Mahendran K, Velusamy V, Babu S. Biodentine - A review on its properties and clinical applications. J Biomed Pharm Res. 2021;10(4):8-14.
10. About I. Biodentine™: Properties and Clinical Applications. Springer Nature Switzerland AG;2022. 221p
11. Kaur M, Singh H, Dhillon JS, Batra M, Saini M. MTA versus Biodentine: Review of Literature with a Comparative Analysis. J Clin Diagn Res. 2017 Aug;11(8):ZG01-ZG05.

12. Llaquet M, Mercade M, Plotino G. Regenerative endodontic procedures: a review of the literature and a case report of an immature central incisor. *Giornl Ital Endod.* 2017;31:65–72.
13. Bansal R, Bansal R. Regenerative endodontics: a state of the art. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research.* 2011;22(1):122-31.
14. Aly MM, Taha SEE-D, Youssef R, Omar HM. Clinical and radiographic evaluation of Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate in revascularization of non-vital immature permanent anterior teeth (randomized clinical study). *Int Endod J.* 2019;52(8):464-473.
15. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Med Port.* 2019;32(3):227–35.
16. Feitosa VP, Mota MNG, Vieira LV, de Paula DM, Gomes LLR, Solheiro LKR, de Aguiar Neto MA, Carvalho DAL, Silvestre FA. Dental pulp autotransplantation: A new modality of endodontic regenerative therapy— Follow-up of 3 clinical cases. *J Endod.* 2021;47(9):1402-1408
17. El-Kateb NM, El-Backly RN, Amin WM, Abdalla AM. Quantitative assessment of intracanal regenerated tissues after regenerative endodontic procedures in mature teeth using magnetic resonance imaging: A randomized controlled clinical trial. *J Endod.* 2020;46(5):563-574.
18. Bakhtiar H, Esmaeili S, Tabatabayi SF, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PMH. Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: A case series. *J Endod.* 2017;43(3):401-408.
19. Meza G, Urrejola D, Saint Jean N, Inostroza C, Lopez V, Houry M, Brizuela C. Personalized cell therapy for pulpitis using autologous dental pulp stem cells and leukocyte platelet-rich fibrin: A case report. *J Endod.* 2019;45(2):144-149.
20. Luo Z, Li D, Kohli MR, Yu Q, Kim S, He WX. Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. *J Dent.* 2014 Apr;42(4):490-7.
21. Pedano MS, Li X, Yoshihara K, et al. Cytotoxicity and bioactivity of dental pulp-capping agents towards human tooth-pulp cells: a systematic review

- of in-vitro studies and meta-analysis of randomized and controlled clinical trials. *Materials (Basel)* 2020;13:2670.
22. Gangishetti S, Kolluri A, Raj KA, Kamsani D, Manchala S, Jarúpula D. Bioatividade de materiais endodônticos à base de silicato de cálcio: uma avaliação comparativa in vitro. *J Pharm Bioallied Sci.* 2024;16
23. Klein-Junior CA, Zimmer R, Dobler T, Oliveira V, Marinowic DR, Özkömür A, et al. Cytotoxicity assessment of Bio-C Repair Íon+: A new calcium silicate-based cement. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2021;15(3):152-156.
24. Machado NES, Gomes VM, Vasques AMV, Ribeiro APF, Santos AMS, Mendes BC, Cintra LTÂ, Silva EM. Biomateriais usados na revascularização pulpar: revisão de literatura. *Res Soc Dev.* 2021;10(1).

7. Anexos

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
	1	El-Kateb et al, 202	NA	NA	NA	1						
	2	Aly et al, 2019	NA	NA	NA	1						

	Low risk
	Some concerns
	High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Anexo 1 – Avaliação da qualidade dos estudos randomizados através da ferramenta RoB 2.

JBIC Critical Appraisal Checklist for Case Reports

Reviewer: Beatriz Sanches

Author Feltoosa et al.Year 2021.....Record Number 1.....

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

JBIC Critical Appraisal Checklist for Case Reports

Reviewer: Beatriz Sanches

Author Mezo et al.Year 2019.....Record Number 3.....

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

JBIC Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer: Beatriz Sanches

Author: Bakhtiar et al, 2017

Record Number2

	Yes	No	Unclear	Not applicable
- Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Anexo 2 – Avaliação da qualidade dos estudos “case report” e “case series” através da ferramenta JBI