



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I -CAMPINA GRANDE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
CURSO DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

**YURI LINS DOS SANTOS**

**EFETIVIDADE DA PRÓPOLIS E PRODUTOS À BASE DE PRÓPOLIS EM  
TERAPIA PULPAR CONSERVADORA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

**CAMPINA GRANDE – PB  
2023**

**YURI LINS DOS SANTOS**

**EFETIVIDADE DA PRÓPOLIS E PRODUTOS À BASE DE PRÓPOLIS EM  
TERAPIA PULPAR CONSERVADORA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Clínica Odontológica.

**Área de concentração:** Clínica Odontológica

**Orientadora:** Profa. Dra. Edja Maria Melo de Brito Costa

**Co-Orientador:** Prof. Dr. Ramon Targino Firmino

**CAMPINA GRANDE – PB  
2023**

S237e Santos, Yuri Lins dos.  
Efetividade da própolis e produtos à base de própolis em  
terapia pulpar conservadora [manuscrito] : revisão sistemática  
e meta-análise / Yuri Lins dos Santos. - 2023.  
85 p.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade  
Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da  
Saúde, 2023.

"Orientação : Profa. Dra. Edja Maria Melo de Brito Costa,  
Departamento de Odontologia - CCBS. "

1. Polpa dentária. 2. Cirurgia bucal. 3. Pulpectomia. 4.  
Tratamento de canal. I. Título

21. ed. CDD 617.6

**YURI LINS DOS SANTOS**

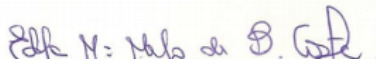
**EFETIVIDADE DA PRÓPOLIS E PRODUTOS À BASE DE PRÓPOLIS NA  
TERAPIA PULPAR CONSERVADORA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

**Área de concentração:** Clínica Odontológica

Aprovada em: 25/09/2023.

**BANCA EXAMINADORA**



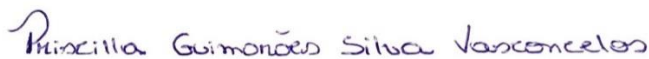
---

Profa. Dra. Edja Maria Melo de Brito Costa (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Profa. Dra. Carolina Castro Martins Pfeifer  
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)



---

Profa. Dra. Priscila Guimarães Silva Vasconcelos  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Dedico este trabalho a **Deus** e a minha família, especialmente a minha mãe **Francineide** e ao meu pai **Gilberto**.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora **Prof. Dra. Edja Maria Melo da Costa Brito** pela grande contribuição na minha formação durante a Graduação e curso de Mestrado. Sou imensamente grato por toda bondade, confiança, amizade e compreensão. Agradeço a Deus por ter sido meu orientando em 3 PIBICs e Mestrado, pois, apesar das dificuldades durante o processo, ajudou-me com sua empatia e impulsionou ainda mais meu crescimento profissional e pessoal. Obrigado por todo conhecimento científico passado, por ser um exemplo de pessoa, que inspira pelo que faz. À senhora, toda minha gratidão, carinho e admiração.

Ao meu coorientador **Prof. Dr. Ramon Targino Firmino**, obrigado pela disponibilidade incondicional, pacientemente me ajudou em todo processo da pesquisa. Sou eternamente grato por tudo que me fez.

A **Prof. Dra. Jossária Pereira de Sousa** por sua importante colaboração, disponibilidade e parceria durante todo processo que trabalhamos juntos na pesquisa, seu apoio foi essencial.

A Deus por toda oportunidade, força e sabedoria concedida durante toda minha vida. A minha família, pelo apoio e compreensão em entender a minha ausência em momentos familiares importantes.

A minha namorada **Viviane Costa Silva**, por ter sido minha porção de ânimo e coragem nos diversos dias em que estive cansado e desanimado. Sempre me encorajou a acreditar que eu seria capaz.

Ao meu amigo **Diego Filipe Bezerra Silva**, por todo apoio prestado durante a graduação e mestrado, seus esclarecimentos contribuíram bastante para meu crescimento.

Agradeço ao **Coordenador Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka**, por toda assistência, carinho e atenção prestados a mim.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UEPB** e a todos os professores envolvidos, pela inestimável contribuição na minha formação e crescimento ao longo de vinte e quatro meses, através de disciplinas e debates.

Aos funcionários da **UEPB**, por todo apoio prestado quando nos foi necessário.

À toda minha turma pelos momentos de amizade, dividimos muitos momentos de alegria e dificuldade juntos, com muita união.

A meu avô e avó paternos **Severino** e **Virgília** (*in memoriam*), não mais presentes fisicamente, mas, sempre inspiram a seguir, dando-me força.

O problema de muitas pessoas é semear uva e querer colher garrafas de vinho. Tantas vezes até começamos certos, mas, nos perdemos no caminho pela falta de maturidade em compreender e realizar todo o processo necessário.

**Yuri Lins**



## RESUMO

Este trabalho teve o objetivo de analisar a evidência científica quanto à efetividade da própolis e produtos à base de própolis em terapia pulpar conservadora. Foi realizada uma busca sistemática em cinco bases de dados, Medline via Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Scielo e na literatura cinzenta (ClinicalTrialsRegistry Platform), complementada por uma busca manual na lista de referência dos estudos incluídos. Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados, estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, e estudos observacionais com grupo controle, sem restrições em relação ao idioma ou ano de publicação. Os desfechos de interesse foram biocompatibilidade, resposta inflamatória, regeneração pulpar, regeneração da dentina, sucesso clínico e radiográfico, atividade antioxidante, atividade antimicrobiana e capacidade de selamento. O risco de viés dos estudos foi analisado utilizando o instrumento RoB 2.0 da Cochrane, o instrumento SYRCLE para estudos *in vivo* e para os estudos *in vitro* foi utilizada a escala QUIN. A certeza da evidência foi avaliada considerando os ensaios clínicos, utilizando a abordagem GRADE. Resultados: Foram identificados 878 estudos, dos quais 35 foram incluídos na revisão, destes 31 analisados qualitativamente (estudos *in vivo*, ensaios clínicos e estudos *in vitro*) e 4 foram combinados para análise quantitativa (estudos *in vivo*) (meta-análise). A certeza da evidência muito baixa, demonstraram que a própolis apresenta biocompatibilidade, induz resposta inflamatória na polpa dentária superior ao hidróxido de cálcio (SMD = 1.11 [0.15, 2.06]) e promove resultados favoráveis em relação a regeneração pulpar e da dentina. A meta-análise, com certeza de evidência moderada, mostrou diferença de efeito entre a própolis e o MTA somente após 9 meses de observação, com melhores resultados para o MTA (OR = 0.19; 95% IC: [0.04, 0.85]), sem diferença de efeito em relação ao sucesso radiográfico. A certeza de evidência foi muito baixa para atividade antimicrobiana, antioxidante e capacidade de selamento. Conclusão: A evidência científica que sugere a efetividade da própolis em terapia pulpar como agente de proteção pulpar é muito baixa. São necessários mais estudos metodologicamente semelhantes, com amostras mais significativas e menos fragilidades metodológicas.

**Palavras-chave:** própolis; polpa dentária; agentes de capeamento da polpa dentária e pulpectomia; tratamento do canal radicular.

## ABSTRACT

This work aimed to analyze the scientific evidence regarding the effectiveness of propolis and propolis-based products in conservative pulp therapy. A systematic search was carried out in five databases, Medline via Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Scielo and gray literature (ClinicalTrialsRegistry Platform), complemented by a manual search in the reference list of included studies. Randomized controlled clinical trials, in vitro and in vivo laboratory studies, and observational studies with a control group were included, without restrictions regarding language or year of publication. The outcomes of interest were biocompatibility, inflammatory response, pulp regeneration, dentin regeneration, clinical and radiographic success, antioxidant activity, antimicrobial activity and sealing capacity. The risk of bias of the studies was analyzed using the Cochrane RoB 2.0 instrument, the SYRCLE instrument for in vivo studies and the QUIN scale for in vitro studies. The certainty of the evidence was assessed considering clinical trials, using the GRADE approach. Results: 878 studies were identified, of which 35 were included in the review, of which 31 were analyzed qualitatively (in vivo studies, clinical trials and in vitro studies) and 4 were combined for quantitative analysis (in vivo studies) (meta-analysis). very low certainty of evidence, demonstrated that propolis presents biocompatibility, induces an inflammatory response in the dental pulp superior to calcium hydroxide (SMD = 1.11 [0.15, 2.06]) and promotes favorable results in relation to pulp and dentin regeneration. The meta-analysis, with moderate evidence, showed a difference in effect between propolis and MTA only after 9 months of observation, with better results for MTA (OR = 0.19; 95% CI: [0.04, 0.85]), no difference in effect in relation to radiographic success. The certainty of evidence was very low for antimicrobial, antioxidant activity and sealing capacity. Conclusion: The scientific evidence suggesting the effectiveness of propolis in pulp therapy as a pulp protection agent is very low. More methodologically similar studies are needed, with more significant samples and fewer methodological weaknesses.

**Keywords:** propolis; dental pulp; dental pulp capping and pulpectomy agents; root canal treatment.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Própolis e sua composição.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Tipos e propriedades biológicas da própolis.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Terapia pulpar e própolis.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Registro de protocolo.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2</b>	<b>Critérios de elegibilidade.....</b>	<b>17</b>
<b>4.3</b>	<b>Condição ou domínio do estudo.....</b>	<b>17</b>
<b>4.4</b>	<b>Fontes de informação.....</b>	<b>17</b>
<b>4.5</b>	<b>Estratégia de busca.....</b>	<b>18</b>
<b>4.6</b>	<b>Seleção dos estudos.....</b>	<b>23</b>
<b>4.7</b>	<b>Extração de dados.....</b>	<b>24</b>
<b>4.8</b>	<b>Avaliação de qualidade metodológica.....</b>	<b>24</b>
<b>4.9</b>	<b>Síntese dos dados e análise estatística.....</b>	<b>24</b>
<b>4.10</b>	<b>Análise da certeza da evidência.....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Apresentação do artigo.....</b>	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE (A) - AVALIAÇÃO GRADE.....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO (A) - NORMAS DO PERIÓDICO.....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A terapia pulpar, em dentes permanentes ou decíduos, pode ser classificada em conservadora ou radical. A conservadora inclui o tratamento pulpar indireto (remoção seletiva da dentina cariada), o capeamento pulpar direto e a pulpotomia. A terapia pulpar radical corresponde a pulpectomia. De modo geral, a terapia pulpar abrange uma ampla discussão em torno dos materiais utilizados, com ênfase na busca de materiais que possam manter a vitalidade dos tecidos pulpar e/ou periapical e promovam a sua reparação. Os materiais utilizados em terapias pulpares incluem os de proteção pulpar, de obturação dos canais radiculares e as soluções irrigadoras (ZHENG; WANG; YU, 2019).

O hidróxido de cálcio, por exemplo, é considerado o material de eleição para o capeamento pulpar (LUTFY et al., 2010; PRASETYO et al., 2021). É também utilizado como material obturador de canais radiculares de dentes decíduos (SMUTKEEREE et al., 2015) e como curativo de demora em dentes permanentes (SAID & MOSKOVITZ, 2018; SHARMA et al., 2018). O cimento de óxido de zinco e eugenol (ROJARAMYA et al., 2020; MOURA et al., 2021), a pasta antibiótica de cloranfenicol, tetraciclina, óxido de zinco e eugenol (CTZ) (MOURA et al., 2016; LUENGO-FERREIRA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2021), o agregado de trióxido mineral (MTA) (PAROLIA et al., 2010; LI et al., 2019) e a pasta iodoformada (MATALON et al., 2021), também constituem materiais utilizados na obturação de canais de dentes decíduos.

Apesar de serem amplamente utilizados, todos apresentam alguma limitação, seja no custo, manchamento do dente e/ou tempo de presa elevado, como o MTA (FAGHIHI et al., 2021), seja na biocompatibilidade, a exemplo das pastas manipuladas com o eugenol (SMAIL-FAUGEROUN et al., 2018; RAVIVARMAN et al., 2020; WATERHOUSE et al., 2021).

Dentre as soluções irrigadoras encontram-se o hipoclorito de sódio e a clorexidina (RUKSAKIET et al., 2020; ZHOU & NANAYAKKARA, 2021). Esta última apresenta limitações em relação à remoção da *smearlayer*, e o hipoclorito de sódio em relação à substantividade, citotoxicidade aos tecidos periapicais, além do efeito alergênico, sabor e odor desagradáveis (BONAN, DANTAS, HUSSNE., 2011; JAISWAL et al., 2017).

Estudos com enfoque nos materiais naturais, seja de origem vegetal ou animal, já foram desenvolvidos e analisados em estudo de revisão sistemática com meta-análise (PARK et al., 2019). A própolis, por exemplo, constitui uma das opções mais estudadas, em função das suas propriedades biológicas e do seu potencial terapêutico. Esse material possui propriedades antibacterianas (OLIVEIRA et al., 2021), antifúngicas (CERQUEIRA, CUNHA, ALMEIDA-

AGUIAR, 2022), antivirais (RIPARI et al., 2021), antitumorais (SAWICKA et al., 2012), antioxidantes (KOCOT et al., 2018), imunomoduladoras (ALI & KUNUGI, 2021) e anti-inflamatórias (ALQARNI et al., 2019). A própolis é um material natural produzido pelas abelhas, composto por resina de bálsamo, cera de abelha, óleos essenciais e pólen de outros materiais orgânicos (WAGH, 2013).

Em relação à sua aplicação em terapias pulpares, a própolis vem sendo estudada como alternativa para eliminação da microbiota patogênica endodôntica (JOLLY et al., 2013; SKOSKIEWICZ-MALINOWSKA et al., 2017; SHABBIR et al., 2020), regeneração do tecido pulpar (ESMERALDO et al., 2013; SHI, YUAN, ZHAO, 2019; PRIBADI et al., 2021), medicação intracanal (TAMHANKAR et al., 2021), material obturador de canais de dentes decíduos (ROELIANTO et al., 2020), limpeza cavitária (PORTO et al., 2018) e como solução irrigadora (ALMADI et al., 2020).

Apesar das propriedades da própolis e suas diferentes aplicações em terapia pulpar terem sido amplamente estudadas, seja como material capeador da polpa, solução irrigadora de canais ou como material obturador de canais, a evidência científica que assegure o seu uso ainda é incerta, especialmente como material de proteção pulpar. Dessa forma, este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática para verificar a efetividade da própolis na terapia pulpar em dentes decíduos e permanentes.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 PRÓPOLIS E SUA COMPOSIÇÃO

A própolis é um material composto por resinas vegetais (50%-70%), óleos, cera de abelha (30%-50%), pólen e outros compostos químicos, como aminoácidos, minerais, açúcares, vitaminas B, C e E, flavonóides, fenol e compostos aromáticos (BANKOVA, DE CASTRO, MARCUCCI, 2000; RUSSO, LONGO, VANELLA, 2002; WAGH, 2013; ANJUM et al., 2019; SURAN et al., 2021). É muito empregada em formulações cosméticas e farmacêuticas, sendo um dos produtos naturais mais utilizados (SANTOS et al., 2020).

São mais de 800 compostos relatados nos diferentes tipos de própolis (KASOTE, BANKOVA, VILJOEN, 2022), representados, especialmente, por flavonóides, ácidos fenólicos, taninos, estilbenos, curcuminóides, cumarinas e quininos, responsáveis pelas propriedades antioxidantes, anticancerígenas, antimutagênicas, anti-inflamatórias e antimicrobianas (CUI-PING et al., 2014; KASOTE, BANKOVA, VILJOEN, 2022), consideradas promissoras nas ciências médicas e odontológicas (ZULHENDRI et al., 2021). Os flavonóides são os principais polifenóis e determinam a qualidade da própolis (CUI-PING et al., 2014). A própolis apresenta amplo espectro de ação sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas (PRZYBYLEK & KARPIŃSKI, 2019), cuja atividade é atribuída aos derivados de ácido cafeico e flavonóides (HEGAZI, EL HADY, ALLAH, 2000; PRYTZYK et al., 2003).

A composição da própolis pode variar de acordo com a origem geográfica e botânica, estação do ano, genética das abelhas e fatores ambientais (BANKOVA, 2005; SFORCIN, 2016; PRZYBYLEK & KARPIŃSKI, 2019, SULEIMAN; BAKAR; MOHAMED, 2021). Além disso, o tipo de solvente, sua proporção e procedimentos de extração também podem influenciar a sua composição (HUANG et al., 2014). Os solventes comumente usados para extração são a água, metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, éter e acetona (AHANGARI, NASERI, VATANDOOST, 2018).

### 2.2 TIPOS E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DA PRÓPOLIS

A própolis pode ser oriunda de lugares de clima temperado e tropical, como regiões mediterrâneas e do pacífico (KASOTE, BANKOVA, VILJOEN, 2022). Os tipos mais conhecidos são: a verde brasileira (derivada de *Baccharis dracunculifolia*), a vermelha brasileira (*Dalbergia ecastophyllum*), a própolis europeia (*Populus nigra* L.), a própolis de

bétula ou russa (*Betula verrucosa Ehrh*), a cubana, a vermelha venezuelana (*Clusia spp.*), a própolis do pacífico e a própolis das canárias ou espanhola (BANKOVA, 2005; FOKT et al., 2010; PRZYBYLEK & KARPÍŃSKI, 2019), cujos efeitos farmacológicos são muito semelhantes (SURAN et al., 2021).

Existem relatos na literatura sobre as várias possíveis aplicações da própolis. Há estudos que mostram as boas propriedades. A própolis verde apresenta boa propriedade antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória, efeitos positivos na imunidade inata e adaptativa e proteção no declínio cognitivo (GAO et al., 2014; ZHU et al., 2018; SOKOLONSKI et al., 2021, SILVA et al., 2021). De forma semelhante, a própolis vermelha também apresenta atividades antimicrobiana, antiparasitária, antiviral, antifúngica e anti-inflamatória (SILVA-BELTRÁN et al., 2020; SILVA et al., 2021; SANTOS et al., 2021).

A própolis europeia se destaca pelas propriedades antitumorais (CHANG et al., 2021, KIS et al., 2022), anti-inflamatória, hepatoprotetora, vasorrelaxante (DEBBACHE-BENAIIDA et al., 2013), antioxidante (EL-GUENDOZ; LYOUSSI; MIGUEL, 2019) e efeito antimicrobiano (AL-ANI et al., 2018; EL-GUENDOZ; LYOUSSI; MIGUEL, 2019).

A própolis do Pacífico, originária de *Macaranga spp.*, é conhecida como própolis do Pacífico do tipo Macaranga. Apresenta, também, vários benefícios farmacológicos, como efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos, anticancerígenos, antidiabéticos, anti-Alzheimer, anti-melanógenos e de prolongamento da longevidade (SHAHINOZZAMAN; OBANDA; TAWATA, 2021).

### **2.3 TERAPIA PULPAR E PRÓPOLIS**

A vitalidade do dente pode ser comprometida por diversos fatores, como agentes traumáticos, incluindo fraturas, hábitos parafuncionais, iatrogenias e agentes infecciosos, como a cárie dentária (GARG & GARG, 2014; PRAŽMO; GODLEWSKA; MIELCZAREK, 2017). A condição pulpar norteará as terapias pulpares, que incluem tratamentos conservadores, a exemplo do capeamento pulpar indireto, capeamento pulpar direto e pulpotomia (BOUTSIOUKI; FRANKENBERGER; KRÄMER, 2018), e os tratamentos mais radicais, quando ocorre a amputação total da polpa, conhecido como pulpectomia (YONG & CATHRO, 2021). Em função das propriedades biológicas e terapêuticas da própolis e dos requisitos dos materiais indicados nas terapias pulpares, estudos foram realizados objetivando analisar a indicação da própolis como material de proteção direta da polpa dentária (PAROLIA et al., 2010; RAHAYU et al., 2020), como curativo de demora em tratamento endodôntico

(MONTERO & MORI, 2012), material obturador do canal de dente decíduo após a pulpectomia (ROJARAMYA et al., 2020), e como solução irrigadora (JOLLY et al., 2013).

Foi demonstrado que a própolis associada ao hidróxido de cálcio inibe a inflamação e estimula a regeneração pulpar (PRIBADI et al., 2021), promove melhor viabilidade celular (WIDJIASTUTI et al., 2020; PRIBADI et al., 2020) e aumenta a atividade antibacteriana, indicando ser um bom produto para uso em associação (CARPIO-PEROCHENA et al., 2017).

Em pulpotomia de dentes decíduos suínos, foi observado que a própolis mantém a viabilidade celular, induz a formação de tecido duro, com produção de dentina tubular de alta qualidade, com resultados superiores aos do hidróxido de cálcio (AHANGARI et al., 2012; METO et al., 2016; RAMYA et al., 2022). A citotoxicidade da própolis em polpa dentária foi comparada a do hidróxido de cálcio, e a própolis apresentou viabilidade dez vezes maior (AL-SHAHER et al., 2004).

Em capeamento pulpar em pré-molares humanos, a própolis (*Ecuadorian Rainforest LLC, USA*), na concentração de 30%, apresentou resultados semelhantes ao MTA e hidróxido de cálcio (PAROLIA et al., 2010). Uma década depois, foi publicado outro estudo, que também apresentou resultados positivos da própolis quando comparada ao MTA, cujos resultados apontaram efeitos anti-inflamatórios e mineralizante significativamente maior no grupo da própolis (SHI; ZHAO; YUAN, 2020).

Como material obturador, a própolis associada ao óxido de zinco tem sido considerada uma opção. Foram demonstrados resultados positivos, clínicos e radiográficos, após pulpectomia em 64 molares decíduos não vitais, utilizando a associação do óxido de zinco e própolis (AL-OSTWANI et al., 2016). O estudo comparou quatro diferentes pastas de obturação de canais radiculares, entre elas a associação do óxido de zinco e própolis como uma nova pasta, endoflas-clorofenol como uma nova pasta livre de clorofenol, pasta metapex, e óxido de zinco e eugenol como pasta de controle. As quatro pastas apresentaram sucesso clínico e radiográfico semelhantes. No entanto, a associação do óxido de zinco e própolis foi considerada como uma pasta promissora, em função da sua ação antibacteriana natural. Em um estudo subsequente, a própolis verde brasileira na concentração de 60% associada ao óxido de zinco também apresentou sucesso clínico-radiográfico, após pulpectomia em molares decíduos. Em 24 meses de acompanhamento, os resultados foram superiores aos do óxido de zinco e eugenol, em todos os intervalos de tempo analisados (ROJARAMYA et al., 2020).

Fabri et al. (2011) desenvolveram sistemas semi-sólidos contendo própolis ou sildenafil como um bioadesivo endodôntico para proteção pulpar. Neste estudo, foram observados resultados positivos tanto na inserção das formulações na cavidade, como sua



retenção. Os autores relataram, ainda, que a própolis pode ser liberada do sistema por um longo período de tempo, indicando uma condição vantajosa quando utilizado em proteções pulpares.

A solução de própolis a 25% foi analisada como irrigante de canais radiculares de dentes decíduos, cujos resultados demonstraram baixa toxicidade e boa eficácia antibacteriana (VERMA et al., 2014). Realizou-se um estudo para comparar a solução de própolis à 16%, a terapia fotodinâmica, ozônio e solução de hipoclorito de sódio 2,25% associado ao ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) a 17%, utilizando a lima *Easy clean* (ECL) na descontaminação do canal radicular. O produto que apresentou melhores resultados foi a solução de hipoclorito de sódio 2,25% com EDTA 17% aliado ao uso do ECL, e em sequência a própolis. Na comparação intergrupos a solução de própolis se equiparou ao hipoclorito de sódio (ALMADI et al., 2020).

Em pulpectomias de molares decíduos com abscesso apical agudo, a solução de própolis a 4% apresentou menor efeito antibacteriano quando comparada a clorhexidina, entretanto, foi superior ao hidróxido de cálcio (JOLLY et al., 2013). Na concentração de 11%, a própolis (*Hitec natural products*) apresentou atividade antibacteriana semelhante ao hipoclorito de sódio a 5% (JAISWAL et al., 2017).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão sistemática sobre a efetividade da própolis em terapia pulpar conservadora de dentes decíduos e permanentes.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Analisar a biocompatibilidade, frente ao uso da própolis e produtos a base de própolis;
- Avaliar a resposta inflamatória, efeito anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana da própolis, no âmbito da terapia pulpar;
- Avaliar o potencial da própolis na regeneração do tecido pulpar;
- Avaliar o potencial da própolis na formação de tecido duro;
- Analisar o sucesso clínico e radiográfico da própolis em terapia pulpar.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Registro de protocolo**

Esta revisão sistemática foi relatada de acordo com as diretrizes do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas de Meta-análises) e encontra-se registrada junto ao *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o protocolo CRD42022328288.

Tem como pergunta: “A própolis é efetiva na terapia pulpar conservadora de dentes decíduos e permanentes?”. Elaborada a partir da estratégia PICO: P (Crianças, adultos, animais, cultura de células), I (Administração da própolis em terapia pulpar conservadora), C (Outros materiais utilizados em terapia pulpar padrão (soluções irrigadoras e materiais obturadores) e O (Regeneração pulpar, viabilidade celular, atividade anti-inflamatória, atividade antimicrobiana, sucesso clínico e sucesso radiográfico).

### **4.2 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados, estudos *in vitro*, estudos *in vivo*, estudos observacionais com grupo controle e estudos de intervenção não randomizados. Não houve restrições impostas em relação ao idioma ou data de publicação. Foram excluídos estudos de revisões de literatura, revisões sistemáticas, editoriais, opiniões de especialistas, estudos observacionais ou de intervenção sem grupo controle e estudos em que não foi possível extrair os dados.

### **4.3 Condição ou domínio estudado**

Foram avaliados os seguintes domínios: biocompatibilidade, resposta inflamatória, ação anti-inflamatória, regeneração da dentina, regeneração pulpar, sucesso clínico, sucesso radiográfico, ação antioxidante, ação antimicrobiana e capacidade de selamento.

### **4.4 Fontes de informação**

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas Medline via Pubmed (<http://www.pubmed.gov>), Scopus (<https://www.scopus.com>), Web of Science

(<http://www.isiknowledge.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), Scielo (<https://search.scielo.org/>) e naliteratura cinzenta: ClinicalTrials Registry Platform (<https://clinicaltrials.gov/>), complementada por uma busca manual na lista de referência dos estudos incluídos.

#### 4.5 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi construída combinando termos Mesh e não Mesh sobre terapia pulpar no geral (Quadro 1), utilizando os operadores booleanos AND, OR e AND/NOT, resultando nas estratégias de buscas do Quadro 2.

Quadro 1. Descritores Mesh e não Mesh utilizados.

<b>Descritores</b>	<b>Descritores</b>
Termos Mesh	Termos não Mesh
<b>Própolis</b>	<b>Terapia pulpar</b>
Bee Glue Glue, Bee Bee Bread Bread, Bee <b>Endodontics</b> Endodontology <b>Dental Pulp Capping</b> Pulp Capping, Dental Pulp Capping	Irrigation Endodonticirrigant

Capping, Pulp	
Cappings, Pulp	
Pulp Cappings	
Capping, Dental Pulp	
Cappings, Dental Pulp	
Dental Pulp Cappings	
Pulp Cappings, Dental	
<b>Pulpectomy</b>	
Pulpectomies	
<b>Pulpotomy</b>	
Pulpotomies	
<b>Root Canal Therapy</b>	
Canal Therapies, Root	
Canal Therapy, Root	
Root Canal Therapies	
Therapies, Root Canal	
Therapy, Root Canal	
<b>Root Canal Preparation</b>	
Canal Preparation, Root	
Canal Preparations, Root	
Preparation, Root Canal	
Preparations, Root Canal	
Root Canal Preparations	
<b>Dental Pulp Devitalization</b>	

Devitalization, Dental Pulp	
Pulp Devitalization, Dental	
<b>Root Canal Obturation</b>	
Canal Obturation, Root	
Canal Obturations, Root	
Obturation, Root Canal	
Obturations, Root Canal	
Root Canal Obturations	
Endodontic Obturation	
Endodontic Obturations	
Obturation, Endodontic	
Obturations, Endodontic	

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Quadro 2. Estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas.

<b>DATABASE</b>	<b>SEARCH STRATEGY</b>
<b>PubMed</b> ( <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> )	((Endodontics OR Endodontology OR Dental pulp OR Dental Pulp Capping* OR Pulp Capping* OR Direct pulp capping OR Pulpectom* OR Pulpotom* OR Root Canal Therapies OR Root Canal Preparations OR Dental Pulp Devitalization OR Root Canal Obturations OR Endodontic Obturation OR Vital pulp therapy OR Irrigation OR Endodontic irrigant OR Intracanal medicament OR Cytotoxicity tests OR Reparative dentin OR Dentinal tubule disinfection OR Human pulp fibroblast)) AND (Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread)
<b>Web of Science</b> ( <a href="http://webofknowledge.com/">http://webofknowledge.com/</a> )	(ALL=(Endodontics OR Endodontology OR Dental pulp OR Dental Pulp Capping* OR Pulp Capping* OR Direct pulp capping OR Pulpectom* OR Pulpotom* OR Root Canal Therapies OR Root Canal Preparations OR Dental Pulp Devitalization OR Root Canal Obturations OR Endodontic Obturation OR Vital pulp

	therapy OR Irrigation OR Endodontic irrigant OR Intracanal medicament OR Cytotoxicity tests OR Reparative dentin OR Dentinal tubule disinfection OR Human pulp fibroblast)) AND ALL=(Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread)
<p><b>Cochrane</b> (<a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a>)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Endodontics] explode all trees 1527</p> <p>#2 Endodontology 265</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Dental Pulp] explode all trees 315</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Dental Pulp Capping] explode all trees 116</p> <p>#5 Dental Pulp Capping* 309</p> <p>#6 Pulp Capping 392</p> <p>#7 Direct pulp capping 170</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Pulpectomy] explode all trees 90</p> <p>#9 Pulpectom* 377</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Pulpotomy] explode all trees 189</p> <p>#11 Pulpotom* 660</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Root Canal Therapy] explode all trees 1164</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Root Canal Preparation] explode all trees 704</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Dental Pulp Devitalization] explode all trees 2</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Root Canal Obturation] explode all trees 329</p> <p>#16 Endodontic Obturation* 375</p> <p>#17 Vital pulp therapy 254</p>

	<p>#18 Irrigation 4933</p> <p>#19 Endodontic irrigant 138</p> <p>#20 Cytotoxicity tests 198</p> <p>#21 Reparative dentin 35</p> <p>#22 Dentinal tubule disinfection 1</p> <p>#23 Human pulp fibroblast 3</p> <p>#24 MeSH descriptor: [Propolis] explode all trees 133</p> <p>#25 Propolis 495</p> <p>#26 Bee Glue 5</p> <p>#27 Bee Bread 4</p> <p>#28 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 7820</p> <p>#29 #24 OR #25 OR #26 OR #27 500</p> <p>#30 #28 AND #29 35</p>
<p><b>Scopus</b> (<a href="http://www.scopus.com/">http://www.scopus.com/</a>)</p>	<p>TITLE-ABS-KEY ( endodontics OR endodontology OR "Dental pulp" OR "Dental Pulp Capping*" OR "Pulp Capping*" OR "Direct pulp capping" OR pulpectom* OR pulpotom* OR "Root Canal Therapies" OR "Root Canal Preparations" OR "Dental Pulp Devitalization" OR "Root Canal Obturations" OR "Endodontic Obturation" OR "Vital pulp therapy" OR irrigation OR "Endodontic irrigant" OR "Intracanal medicament" OR "Cytotoxicity tests" OR "Reparative dentin" OR "Dentinal tubule disinfection" OR "Human pulp fibroblast" ) AND TITLE-ABS-KEY ( propolis OR "Bee Glue" OR "Bee Bread" )</p>
<p><b>Scielo</b> (<a href="http://www.scielo.org/">www.scielo.org/</a>)</p>	<p>(Endodontics OR Endodontology OR Dental pulp OR Pulpectom* OR</p>



	Pulpotom* OR Irrigation OR Cytotoxicity tests) AND (Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread)
<b>Clinical trials</b> ( <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/home">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/home</a> )	Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

#### 4.6 Seleção dos estudos

Os resultados das buscas nas bases de dados foram exportados para o programa de gerenciamento de referências Mendeley (*Reference Management Software & Researcher Network*) para identificação das possíveis duplicatas. Após essa etapa, todos os estudos encontrados foram lidos e analisados de forma independente por dois pesquisadores calibrados (YLS e JPS) utilizando a plataforma Rayyan. O processo de calibração ocorreu a partir da leitura de 20% dos estudos pelos dois pesquisadores, sendo avaliada a concordância interobservador a partir do cálculo do coeficiente Kappa de Cohen, cujo valor foi considerado satisfatório (K=0,8). A seleção dos estudos considerou a seguinte sequência:

1. Os trabalhos com títulos e resumos que pareceram corresponder aos objetivos deste estudo foram pré-selecionados.
2. Os trabalhos com resumos que indicaram preencher os critérios de elegibilidade foram selecionados para análise do texto completo.
3. Após a leitura dos textos completos, os documentos que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão.
4. Os casos discordantes entre os dois pesquisadores foram reavaliados para verificação da possibilidade de inclusão no estudo por um terceiro revisor (EMMBC).
5. Nos casos de artigos sem acesso, os autores foram contatados para fornecer o artigo na íntegra.
6. Estruturação das informações dos artigos que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade, bem como os motivos da exclusão de cada artigo.

#### 4.7 Extração de dados

Foram extraídos dados relativos ao ano, tipo de estudo, local de estudo, desenho do estudo, idioma, exposição e comparação, apresentação, tipo e local da própolis utilizada, tamanho da amostra, comparador, desfecho, tempo de acompanhamento, tipo de análise

estatística. A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (YLS e JPS), e um terceiro revisor (EMMBC) decidiu sobre as discrepâncias. Nos casos de artigos sem acesso, os autores foram contatados para fornecer o artigo na íntegra, no entanto, não houve retorno.

#### **4.8 Avaliação de qualidade metodológica**

A qualidade dos estudos e o risco de viés de ensaios clínicos foram avaliados pelo instrumento RoB 2.0 (Cochrane), para os estudos laboratoriais o instrumento SYRCLE e para os estudos *in vitro* foi utilizada a escala QUIN. Dois avaliadores (YLS e RTF) fizeram as leituras independentes, e as discrepâncias foram resolvidas por consenso.

#### **4.9 Síntese dos dados e análise estatística**

Em razão de heterogeneidade clínica e metodológica, foi realizada uma síntese narrativa dos resultados dos desfechos (biocompatibilidade, ação antiinflamatória, regeneração dentinária, regeneração pulpar, ação antimicrobiana, ação antioxidante e capacidade de selamento). O software Review Manager 5.4 (Nordic Cochrane Center and the Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) foi utilizado para realização da pair wise meta-análise para os desfechos sucesso clínico e radiográfico e efeito inflamatório. O sucesso clínico e radiográfico foi definido através de uma pontuação de 1 a 4, partindo do quadro clínico assintomático até grande desconforto com indicação para extração, e nenhuma alteração radiográfica presente em seis meses de acompanhamento até alterações patológicas presentes, com indicação para extração. Foram calculadas razões de chance (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, visto que os estudos relataram os desfechos a partir do número de eventos em cada grupo. A heterogeneidade foi avaliada a partir do teste I<sup>2</sup>. Modelos de efeitos randômicos foram adotados para todas as análises (BORENSTEIN et al., 2009)

#### **4.10 Análise da certeza da evidência científica**

A certeza da evidência foi avaliada de forma independente por dois revisores (YLS e RTF) através da abordagem *Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (GUYATT et al., 2009). Para cada desfecho, os seguintes domínios

foram avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Para cada domínio, a certeza pode ser rebaixada em um ou dois níveis e classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa. As divergências foram resolvidas por consenso. A ferramenta GRADEpro ([gradepr.org](http://gradepr.org)) foi empregada para produzir a tabela de sumário de evidências.

## 5 RESULTADOS

### ARTIGO

**Periódico: Journal of Endodontics (JOE)**

Qualis: A1/ Fator de impacto: 4.422

Formato segundo as normas de publicação do periódico (ANEXO A)

### **EFETIVIDADE DA PRÓPOLIS E PRODUTOS À BASE DE PRÓPOLIS NA PROTEÇÃO DO COMPLEXO DENTINOPULPAR: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Yuri Lins dos Santos<sup>1</sup>, Ramon Targino Firmino<sup>2</sup>, Jossária Pereira de Sousa<sup>3</sup>, Edja Maria Melo de Brito Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

<sup>2</sup>Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Campina Grande, Patos PB, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade de Pernambuco, Arcoverde, PE, Brasil.

#### **Autor correspondente:**

Edja Maria Melo de Brito Costa  
Rua Baraúna, 531, Bairro Universitário, Campina Grande, PB, Brasil.  
CEP 58429-500 Telefone/Fax: +55 83 3315-3471  
E-mail: [edjacosta@gmail.com](mailto:edjacosta@gmail.com)

## RESUMO

**Objetivo:** Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a efetividade da própolis em terapia pulpar conservadora de dentes decíduos e permanentes. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática em seis bases de dados, sendo uma da literatura cinzenta, seguindo os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas de Meta-análises (PRISMA). Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados, estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, e estudos observacionais com grupo controle. Não houve restrições em relação ao idioma ou ano de publicação. Os desfechos de interesse foram biocompatibilidade, resposta inflamatória, efeito antiinflamatório, regeneração pulpar, regeneração da dentina, sucesso clínico e radiográfico, atividade antioxidante, atividade antimicrobiana e capacidade de selamento. O risco de viés dos ensaios clínicos foram avaliados pelo instrumento RoB 2.0 (Cochrane), para estudos *in vivo* o instrumento SYRCLE e para estudos *in vitro* utilizou-se a escala QUIN. **Resultados:** A busca nas bases de dados resultou na recuperação de 878 registros. Após a remoção das duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade, 35 registros foram incluídos na revisão, destes, 4 foram combinados para análise quantitativa (meta-análise). Não houve diferença significativa no sucesso clínico aos 3 meses (OR = 0.87; 95% IC: [0.27, 2.75]) e aos 6 meses (OR = 0.30; 95% IC: [0.07, 1.35]) entre a própolis e MTA empregados em pulpotomia (baixa certeza). Aos 9 meses, o MTA demonstrou sucesso clínico (OR = 0.19; 95% IC: [0.04, 0.85]). **Conclusão:** A evidência científica que sugere a efetividade da própolis em terapia pulpar como agente de proteção é muito fraca. São necessários mais estudos metodologicamente semelhantes, com amostras mais significativas e menos fragilidades metodológicas.

**Palavras-chave:** Própolis; Polpa dentária; Agentes de Capeamento da Polpa Dentária e Pulpectomia; Tratamento do canal radicular.

## INTRODUÇÃO

A terapia pulpar consiste em um conjunto de procedimentos realizados com o objetivo de recuperar o dente que sofreu algum dano que pode colocar em risco a sua vitalidade pulpar e/ou periapical. Agentes traumáticos como fraturas, hábitos parafuncionais, iatrogenias, e agentes infecciosos como a cárie dentária, podem comprometer a vitalidade da polpa<sup>1,2</sup>.

Aslesões cariosas mais avançadas ao atingirem a polpa podem resultar em quadro clínico de infecção, dor, dificuldade de mastigação, e trauma psicológico<sup>3</sup>, sendo necessária a realização de uma terapia pulpar. O emprego desta terapia é norteado pela condição pulpar, podendo incluir desde tratamentos conservadores, como o capeamento pulpar indireto e direto, e a pulpotomia<sup>4</sup>, até os tratamentos mais radicais, como a pulpectomia<sup>5</sup>.

Tradicionalmente o hidróxido de cálcio é o material mais utilizado em capeamento pulpar<sup>6,7</sup>. Esse material possui propriedades antibacterianas devido ao seu pH de 12,5, que atua na destruição das membranas celulares e estruturas protéicas bacterianas, além de induzir a formação de dentina reparadora por meio dos íons de cálcio<sup>8</sup>. Apesar disso, o hidróxido de cálcio possui algumas desvantagens, como o desenvolvimento de defeitos de túnel na barreira dentinária, devido ao seu alto pH, alta solubilidade e ausência de adesão à estrutura dentária, acarretando em problemas no selamento da cavidade pulpar<sup>9,10</sup>. Outro material amplamente utilizado para capeamento pulpar é o mineral trióxido agregado (MTA), por possuir excelentes propriedades regenerativas, embora também apresente algumas desvantagens como, elevado tempo de presa, manchamento dentário e custo elevado<sup>11,12</sup>.

Materiais alternativos de origem natural vêm sendo testados na odontologia, mas sem evidências suficientes para apoiar totalmente a eficácia desses materiais na terapia pulpar<sup>13</sup>. Entre os materiais mais investigados destaca-se a própolis, devido às suas propriedades biológicas e ao seu potencial terapêutico, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas<sup>14,15</sup>.

Em função de suas diversas propriedades, estudos analisaram o uso da própolis como material de proteção do complexo dentinopulpar<sup>16,17</sup>. Porém, a evidência científica que assegure a efetividade do seu uso como material de capeamento ainda é incerta. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para verificara efetividade da própolis como agente de proteção do complexo dentinopulpar, em terapias pulpares conservadoras.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### REGISTRO DE PROTOCOLO

Esta revisão sistemática foi relatada de acordo com as diretrizes do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas de Meta-análises)<sup>18</sup>. Encontra-se registrada junto ao *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o protocolo CRD42022328288.

### CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E FONTES DE INFORMAÇÃO

Essa revisão sistemática objetivou responder a seguinte pergunta: “A própolis tem potencial para uso em terapia pulpar conservadora em dentes decíduos ou permanentes na terapia pulpar de dentes decíduos e permanentes (capeamento pulpar direto, indireto e pulpotomia)?”. A pergunta foi formulada seguindo a estratégia PICO (P - Crianças, adultos, animais, cultura de células; I - Administração da própolis; C - Outros materiais utilizados em terapia pulpar conservadora padrão; O - Biocompatibilidade, resposta inflamatória, atividade anti-inflamatória, regeneração da dentina, regeneração pulpar, sucesso clínico, sucesso radiográfico, ação antioxidante, ação antimicrobiana e capacidade de selamento).

Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados, estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, estudos observacionais com grupo controle e estudos de intervenção não randomizados. Não houve restrições em relação ao idioma ou ano de publicação. Foram excluídos estudos de revisões de literatura, revisões sistemáticas, editoriais, opiniões de especialistas, estudos observacionais ou de intervenção sem grupo controle e estudos em que não era possível extrair os dados.

Foi realizada uma busca eletrônica em 19 de setembro de 2022 em cinco bases de dados: Medline via Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Scielo e na literatura cinzenta (ClinicalTrials Registry Platform), complementada por uma busca manual na lista de referência dos estudos incluídos, na tentativa de obter publicações adicionais relevantes. Realizamos a busca nas bases de dados eletrônicas utilizando a seguinte estratégia de busca ilustrada no (Quadro 1):

Quadro 1. Estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas.

DATABASE	SEARCH STRATEGY
<b>PubMed</b> (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	((Endodontics OR Endodontology OR Dental pulp OR Dental Pulp Capping* OR Pulp Capping* OR Direct pulp capping OR Pulpectom* OR Pulpotom* OR Root Canal Therapies OR Root Canal Preparations OR Dental Pulp Devitalization OR Root Canal Obturations OR Endodontic Obturation OR Vital pulp therapy OR Irrigation OR Endodontic irrigant OR Intracanal medicament OR Cytotoxicity tests OR Reparative dentin OR Dentinal tubule disinfection OR Human pulp fibroblast) ) AND (Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread)
<b>Web of Science</b> (http://webofknowledge.com/)	(ALL=(Endodontics OR Endodontology OR Dental pulp OR Dental Pulp Capping* OR Pulp Capping* OR Direct pulp capping OR Pulpectom* OR Pulpotom* OR Root Canal Therapies OR Root Canal Preparations OR Dental Pulp Devitalization OR Root Canal Obturations OR Endodontic Obturation OR Vital pulp therapy OR Irrigation OR Endodontic irrigant OR Intracanal medicament OR Cytotoxicity tests OR Reparative dentin OR Dentinal tubule disinfection OR Human pulp fibroblast)) AND ALL=(Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread)
<b>Cochrane</b> (https://www.cochranelibrary.com/)	#1 MeSH descriptor: [Endodontics] explode all trees 1527  #2 Endodontology 265  #3 MeSH descriptor: [Dental Pulp] explode all trees 315  #4 MeSH descriptor: [Dental Pulp Capping] explode all trees 116  #5 Dental Pulp Capping* 309  #6 Pulp Capping 392  #7 Direct pulp capping 170



	<p>#8 MeSH descriptor: [Pulpectomy] explode all trees 90</p> <p>#9 Pulpectom* 377</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Pulpotomy] explode all trees 189</p> <p>#11 Pulpotom* 660</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Root Canal Therapy] explode all trees 1164</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Root Canal Preparation] explode all trees 704</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Dental Pulp Devitalization] explode all trees 2</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Root Canal Obturation] explode all trees 329</p> <p>#16 Endodontic Obturation* 375</p> <p>#17 Vital pulp therapy 254</p> <p>#18 Irrigation 4933</p> <p>#19 Endodontic irrigant 138</p> <p>#20 Cytotoxicity tests 198</p> <p>#21 Reparative dentin 35</p> <p>#22 Dentinal tubule disinfection 1</p> <p>#23 Human pulp fibroblast 3</p> <p>#24 MeSH descriptor: [Propolis] explode all trees 133</p> <p>#25 Propolis 495</p> <p>#26 Bee Glue 5</p> <p>#27 Bee Bread 4</p> <p>#28 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR</p>
--	---

	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 7820  #29 #24 OR #25 OR #26 OR #27 500  #30 #28 AND #29 35
<b>Scopus</b> ( <a href="http://www.scopus.com/">http://www.scopus.com/</a> )	TITLE-ABS-KEY (endodontics OR endodontology OR "Dental pulp" OR "Dental Pulp Capping*" OR "Pulp Capping*" OR "Direct pulp capping" OR pulpectom* OR pulpotom* OR "Root Canal Therapies" OR "Root Canal Preparations" OR "Dental Pulp Devitalization" OR "Root Canal Obturations" OR "Endodontic Obturation" OR "Vital pulp therapy" OR irrigation OR "Endodontic irrigant" OR "Intracanal medicament" OR "Cytotoxicity tests" OR "Reparative dentin" OR "Dentinal tubule disinfection" OR "Human pulp fibroblast") AND TITLE-ABS-KEY (propolis OR "Bee Glue" OR "Bee Bread")
<b>Scielo</b> ( <a href="http://www.scielo.org/">www.scielo.org/</a> )	(Endodontics OR Endodontology OR Dental pulp OR Pulpectom* OR Pulpotom* OR Irrigation OR Cytotoxicity tests) AND (Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread)
<b>Clinical trials</b> ( <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/home">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/home</a> )	Propolis OR Bee Glue OR Bee Bread

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

## SELEÇÃO DE FONTES DE EVIDÊNCIAS

Os resultados das buscas nas bases de dados foram exportados para o programa de gerenciamento de referências Mendeley (Reference Management Software & Researcher Network), para identificação das possíveis duplicatas. Títulos, resumos, textos completos e dados extraídos foram selecionados por pares de pesquisadores independentes (YLS e JPS), devidamente calibrados. Inicialmente, títulos e resumos foram filtrados para elegibilidade, em seguida os textos completos foram selecionados e avaliados pelos mesmos pesquisadores de forma independente. Quando houve discordância entre os pesquisadores, um terceiro revisor (EMMBC) decidiu sobre as discrepâncias.

Uma planilha do programa Microsoft Excel, foi usada para extrair os dados relativos ao ano de publicação, local do estudo, desenho do estudo, idioma, exposição e comparação, apresentação, tipo e local da própolis utilizada, tamanho da amostra, comparador, desfecho, tempo de acompanhamento, tipo de análise estatística. Nos casos de artigos sem acesso, os autores foram contatados para fornecer o artigo na íntegra, no entanto, não houve retorno.

## **AValiação DE RISCO DE VIÉS**

A qualidade dos estudos e o risco de viés de ensaios clínicos foram avaliados pelo instrumento RoB 2.0 (Cochrane), para os estudos *in vivo* utilizou-se o instrumento SYRCLE e para os estudos *in vitro* utilizamos a escala QUIN. Dois avaliadores fizeram as leituras independentes (YLS e RTF) e as discrepâncias foram resolvidas por consenso.

## **MÉTODOS DE SÍNTESE**

Em razão de heterogeneidade clínica e metodológica, foi realizada uma síntese narrativa dos resultados dos desfechos (biocompatibilidade, ação antiinflamatória, regeneração dentinária, regeneração pulpar, ação antimicrobiana, ação antioxidante e capacidade de selamento). O software Review Manager 5.4 (Nordic Cochrane Center and the Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) foi utilizado para realização da pairwisemeta-análise para os desfechos sucesso clínico e radiográfico e efeito inflamatório. Foram calculadas razões de chance (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, visto que os estudos relataram os desfechos a partir do número de eventos em cada grupo. A heterogeneidade foi avaliada a partir do teste  $I^2$ . Modelos de efeitos randômicos foram adotados para todas as análises<sup>19</sup>.

## **ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA**

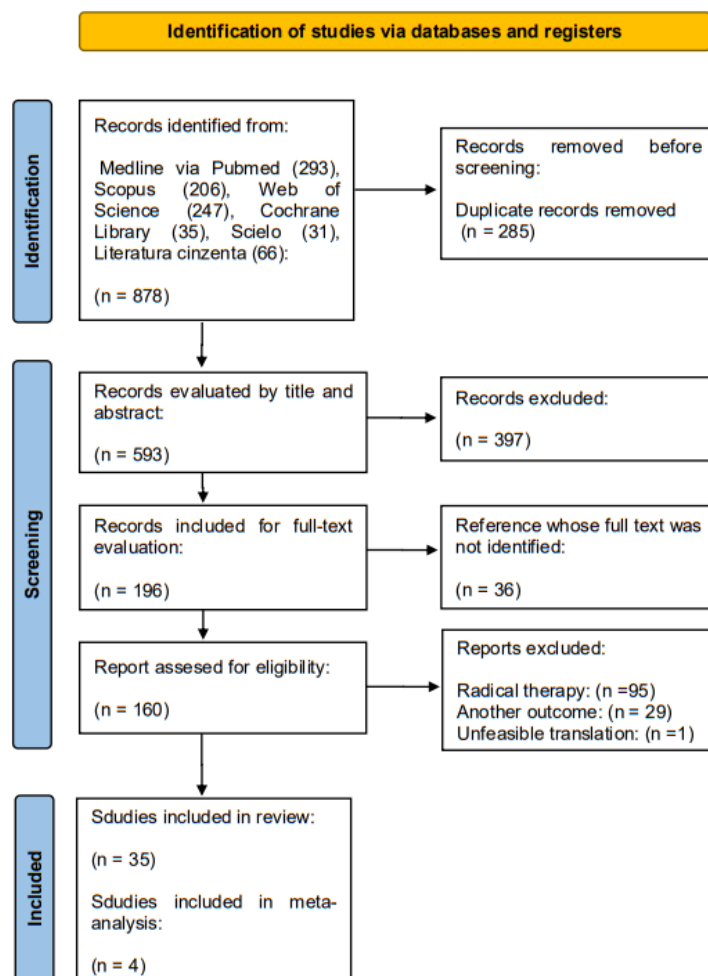
A certeza da evidência foi avaliada de forma independente pelos mesmos revisores (YLS) e (RTF) através da abordagem *Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>20</sup>. Para cada desfecho, os seguintes domínios foram avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Para cada domínio, a certeza pode ser rebaixada em um ou dois níveis e classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa. As divergências foram resolvidas por consenso. A ferramenta GRADEpro (gradepro.org) foi empregada para produzir a tabela de sumário de evidências.

## RESULTADOS

### SELEÇÃO DO ESTUDO

A busca nas bases de dados resultou na recuperação de 878 registros em 19 de Setembro de 2022, dos quais 285 foram removidos em função da duplicidade. Dos 593 registros elegíveis para leitura de títulos e resumos, 196 registros foram incluídos para a leitura na íntegra. Aplicados os critérios de elegibilidade, 160 registros foram excluídos, sendo 95 por ser de terapia radical, 36 por não haver acesso, 29 por não atender aos critérios e 1 registro por impossibilidade de tradução, resultando em 35 registros incluídos nesta revisão. Desses 35, 4 foram incluídos na análise quantitativa (meta-análise) (Figura 1).

Figure 1- PRISMA 2020 diagrama de fluxo doprocesso de triagem.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

## CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os estudos *in vivo* prevaleceram (51,42%), seguidos dos ensaios clínicos randomizados (37,14%) e estudos *in vitro* (14,28%). O capeamento pulpar direto foi analisado em 54,28% dos estudos, a pulpotomia em 31,42% e o capeamento indireto em 2,85%. Os demais estudos (11,4%) foram realizados em cultura de células. A maioria estava na língua inglesa (97%), com um único estudo em espanhol (3%). Os estudos foram desenvolvidos na Ásia (61,5%), Américas (23%), Europa (7,7%), e África (7,7%). A maioria dos estudos foram publicados entre 2015 e 2022 (80%), sem informação de fontes de financiamento (80%) e 61% declararam não ter conflito de interesse.

## RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos encontra-se na figura 2. Nenhum estudo apresentou possível viés na categoria dados de resultados ausentes. Apenas um estudo apresentou alto risco de viés devido à falta de informação sobre o cegamento dos participantes e pesquisadores. O julgamento final do risco de viés evidenciou risco moderado pela maioria dos resultados das questões.

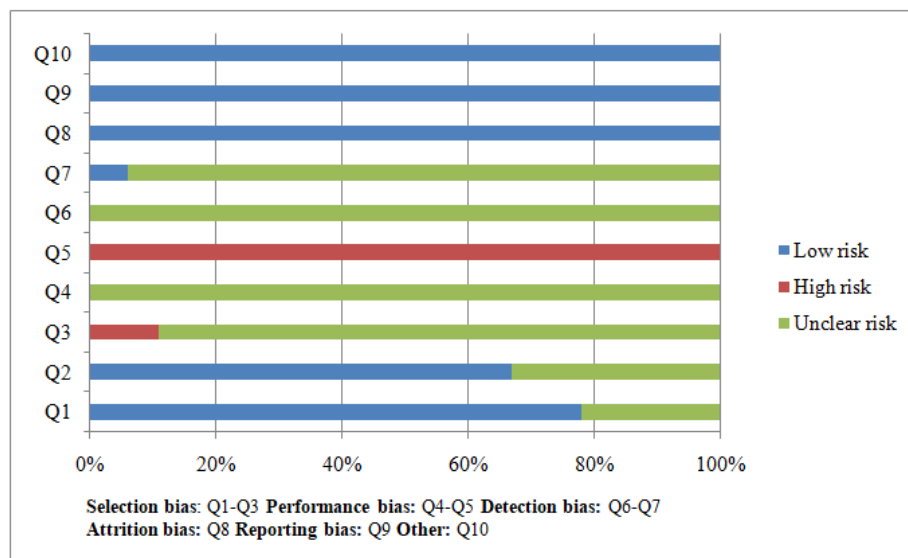
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos, a partir do instrumento Risk of Bias 2.0 da Cochrane.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

A avaliação do risco de viés para os estudos *in vivo* encontra-se na figura 3. Nenhum estudo apresentou preocupação nas questões de viés de atrito, viés de relatório e outros. Todos os estudos apresentaram risco moderado nas questões quatro e seis, relacionadas a problemas na aleatoriedade do alojamento dos animais e seleção da avaliação dos resultados. Todos os estudos apresentaram alto risco para a questão cinco, relacionada a problemas no cegamento dos cuidadores e /ou investigadores.

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos *in vivo*, a partir do instrumento SYRCLE.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

A avaliação do risco de viés para os estudos *in vitro* encontra-se na figura 4. Todos os estudos apresentaram alto risco de viés, havendo problemas com o detalhamento da amostra, randomização e cegamento. O julgamento final do risco de viés evidenciou que todos os estudos apresentaram alto risco de viés (<50% de escore do QUIN Tool).

Figura 4. Avaliação do risco de viés dos estudos *in vitro*, a partir do instrumento QUIN.

Study [Ref.]	Clearly Stated Aims, Objectives	Detailed Explanation of Sample Size Calculation	Detailed Explanation of Sampling Technique	Details of Comparison Group	Detailed Explanation of Methodology	Operator Details	Randomization	Method of Measurement of Outcome	Outcome Assessor Details	Blinding	Statistical Analysis	Presentation of Result	Score	%
Al-haj Ali 2015 [21]	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	8 (100) / 24	33,3
Kim 2019 [22]	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	8 (100) / 24	33,3
Shi 2019 [23]	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	8 (100) / 24	33,3
Widjiastuti 2020 [24]	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2	8 (100) / 24	33,3

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

## SÍNTESES DOS RESULTADOS

### BIOCOMPATIBILIDADE

Quatro estudos contemplaram o desfecho biocompatibilidade considerando de diferentes materiais, todos estudos *in vitro*<sup>21,22,23,24</sup>. Um estudo avaliou própolis, MTA, formocresol e sulfato férrico demonstrou que os dois primeiros proporcionaram maior viabilidade celular, e a própolis foi considerada um material promissor em terapia pulpar<sup>21</sup>. Comparando-se a combinação MTA-própolis ao MTA isoladamente<sup>22</sup> e a própolis isolada ao MTA<sup>23</sup>, não foram observadas diferenças entre esses grupos, em relação a viabilidade celular. Quando a própolis foi comparada ao hidróxido de cálcio e à combinação hidróxido de cálcio-própolis, foi observada maior viabilidade dos fibroblastos da polpa humana no grupo hidróxido de cálcio-própolis, na proporção 1:1, e quando se comparou a própolis ao hidróxido de cálcio, o grupo da própolis apresentou viabilidade celular superior<sup>24</sup>.

### RESPOSTA INFLAMATÓRIA

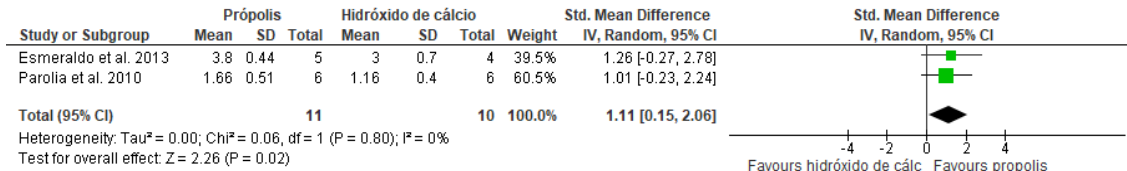
Doze estudos analisaram o desfecho resposta inflamatória, sendo quatro após pulpotomia<sup>25,26,27,28</sup> e oito para o capeamento direto<sup>16,29,30,31,32,33,35,35</sup>. Dos 12 estudos, quatro compararam a própolis e o hidróxido de cálcio, e não encontram diferença

estatisticamente significativa entre os grupos<sup>16,25,29,31</sup>. Comparando-se o hidróxido de cálcio e a combinação hidróxido de cálcio-própolis<sup>31</sup>, a resposta inflamatória foi significativamente menor na combinação do hidróxido de cálcio-própolis ( $p = 0,045$ ). Dois estudos compararam a própolis ao MTA<sup>16,34</sup> não encontrando diferença significativa entre os materiais. De maneira semelhante, os dois estudos que compararam a própolis ao biodentine não constataram diferença significativa ( $p > 0,05$ )<sup>34,35</sup>. Dois estudos compararam a própolis ao formocresol e observaram respostas inflamatórias com menor intensidade nos grupos com própolis<sup>27,28</sup>. Um estudo comparou a própolis flavonóide e não flavonóide ao óxido de zinco. O grupo própolis com flavonóides apresentou menor resposta inflamatória na polpa dentária<sup>31</sup>.

### Meta-análise

A própolis apresentou maior resposta inflamatória quando comparada ao hidróxido de cálcio<sup>16,26</sup> (SMD = 1.11 [0.15, 2.06]) (Figura 5).

Figura 5. Forest plot da meta-análise comparando a resposta inflamatória da própolis versus hidróxido de cálcio.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

### EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO

Dois estudos avaliaram o desfecho efeito anti-inflamatório. Um comparou a própolis ao MTA, havendo efeitos anti-inflamatórios significativamente melhores para própolis<sup>23</sup>, e o outro comparou a própolis isolada ao hidróxido de cálcio e óxido de zinco ambos combinados com a própolis, demonstrando maior expressão do efeito anti-inflamatório no grupo da própolis combinado ao óxido de zinco<sup>36</sup>.

### REGENERAÇÃO PULPAR

Seis estudos analisaram o desfecho regeneração pulpar, após capeamento direto<sup>8,35,37,38,39,40</sup> e pulpotomia<sup>28</sup>. Um estudo comparou a própolis com o plasma rico em plaquetas, MTA e ionômero de vidro e constatou que a expressão de fibronectina e tenascina



aumentou ao longo do tempo no grupo MTA, sendo com diferença estatisticamente significativa aos demais grupos, após 7 e 30 dias respectivamente, do capeamento direto. Embora a expressão de tenascina também tenha aumentado significativamente no grupo própolis após 30 dias, o MTA apresentou resultados mais favoráveis<sup>37</sup>. Comparando-se o extrato de própolis, a própolis flavonóide, a própolis não flavonóide e o hidróxido de cálcio, foi demonstrado efeito regenerativo bem semelhante entre os grupos, com exceção do grupo própolis não flavonóide, que apresentou menor efeito na densidade do colágeno tipo I<sup>38</sup>.

Três estudos compararam a combinação hidróxido de cálcio-própolis ao hidróxido de cálcio<sup>8,39,40</sup>. As combinações de hidróxido de cálcio-própolis apresentaram melhores resultados comparado ao hidróxido de cálcio isolado, cuja combinação inibiu a inflamação pulpar, estimulou a regeneração, por meio da diminuição da expressão do fator nuclear kappa B (NF-kB)<sup>8</sup>, do aumento do colágeno tipo I<sup>8,39</sup>, menor expressão das metaloproteinasas 1, após 3 e 7 dias do capeamento pulpar direto<sup>40</sup>.

Em capeamento direto, o biodentine apresenta resposta reparadora mais rápida do que a própolis, mas na resposta tardia, a própolis foi comparável ao biodentine<sup>36</sup>. Comparando-se a própolis ao fator de crescimento de plaquetas e ao formocresol, o fator de crescimento de plaquetas demonstrou melhor resposta de regeneração pulpar, seguido da própolis, sendo possível observar, após 6 meses, presença de tecido pulpar normal, com abundantes feixes de colágeno e fibroblastos adjacentes à camada de odontoblastos<sup>29</sup>.

## REGENERAÇÃO DA DENTINA

Quatorze estudos analisaram o desfecho regeneração da dentina, sendo nove após capeamento direto<sup>16,30,31,36,41,42,43,44,45</sup>, quatro após pulpotomia<sup>25,27,28,29</sup> e um estudo *in vitro*<sup>22</sup>. Seis estudos avaliaram a comparação da própolis ao hidróxido de cálcio<sup>16,30,25,41,42,44</sup>. Em cinco, a própolis apresentou resultados comparáveis ao hidróxido de cálcio<sup>16,25,30,41,44</sup>, e um estudo a própolis demonstrou resultados mais favoráveis na formação de tecido duro<sup>42</sup>.

Três avaliaram a própolis comparada ao MTA<sup>16,43,45</sup>. Dois não encontraram diferença significativa<sup>16,43</sup>, e um apresentou resultados mais satisfatórios para o grupo MTA<sup>45</sup>. Um estudo avaliou a combinação MTA-própolis comparada ao MTA isolado, havendo resultados mais favoráveis na combinação, aumentando os níveis da diferenciação odontoblástica de células-tronco da polpa dentária humana e a expressão da proteína da matriz dentinária<sup>22</sup>. Comparando-se a própolis ao formocresol, resultados mais satisfatórios foram demonstrados no grupo própolis, havendo formação de dentina secundária de maior qualidade e presença de tecido duro em todos os espécimes testados<sup>28</sup>.

Comparando-se a própolis, formocresol e o fator de crescimento de plaquetas, a formação de ponte de dentina ocorreu apenas no fator de crescimento de plaquetas e na própolis, com formação de camada odontoblástica contínua e espessa em todos os intervalos testados, sem nenhuma formação de ponte de dentina ao final de seis meses no grupo formocresol<sup>29</sup>.

Dois estudos compararam a própolis ao biodentine, em ambos a própolis apresentou resultados inferiores na formação de tecido duro<sup>36,45</sup>. Comparando-se a própolis flavonóide e não flavonóide ao óxido de zinco, melhores resultados quanto a formação de ponte dentinária foram encontrados no grupo própolis contendo flavonóides, sugerindo que os flavonóides exercem papel importante no processo reparador<sup>31</sup>. Um estudo comparou a própolis pura com a combinação óxido de zinco-própolis em várias concentrações, a combinação de óxido de zinco contendo 20% de própolis, apresentou melhores resultados tanto na qualidade, como quantidade do tecido duro formado<sup>27</sup>.

## SUCESSO CLÍNICO E RADIOGRÁFICO

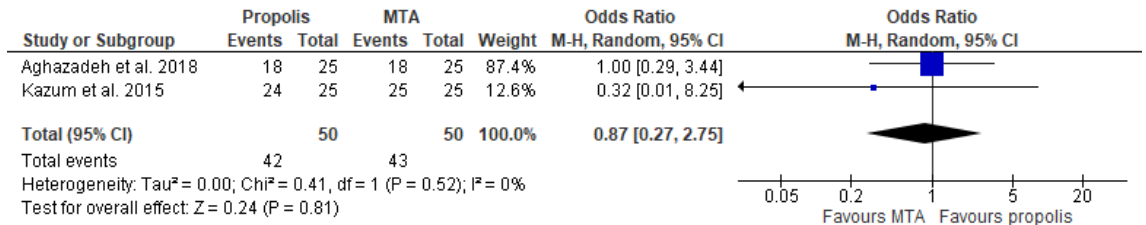
Nove estudos contemplaram o desfecho sucesso clínico e radiográfico, dos quais sete realizaram pulpotomias<sup>29,46,47,48,49,50,51</sup> e dois capeamento direto<sup>35,52</sup>. Destes, cinco estudos compararam a própolis ao MTA<sup>35,46,49,51,52</sup>, três ao formocresol<sup>29,47,48</sup> e dois com o biodentine<sup>35,46</sup>. Dos estudos que avaliaram a própolis e o MTA, cinco foram de pulpotomia e um de capeamento. Três desses estudos apresentaram resultados, clínicos e radiográficos favoráveis a própolis<sup>35,49,51</sup>, e em um estudo a própolis apresentou resultados radiográficos inferiores ao MTA<sup>50</sup>. Dois estudos foram combinados para análise quantitativa (meta-análise) (Figuras 6-11)<sup>46,52</sup>.

Dos três estudos que avaliaram a própolis e o formocresol, um não apresentou diferença significativa<sup>48</sup> e dois apresentaram resultados clínicos e radiográficos mais favoráveis a própolis<sup>29,47</sup>. Dos estudos que compararam a própolis ao biodentine, um não apresentou diferença significativa<sup>35</sup> e outro o biodentine apresentou resultados clínicos e radiográficos mais satisfatórios a longo prazo<sup>46</sup>.

### *Meta-análise*

Comparando o sucesso clínico da própolis e do MTA, considerando o tempo de 3 meses, o efeito foi semelhante entre os grupos (SMD = 0.87 [0.27, 2.75]) (Figura 6).

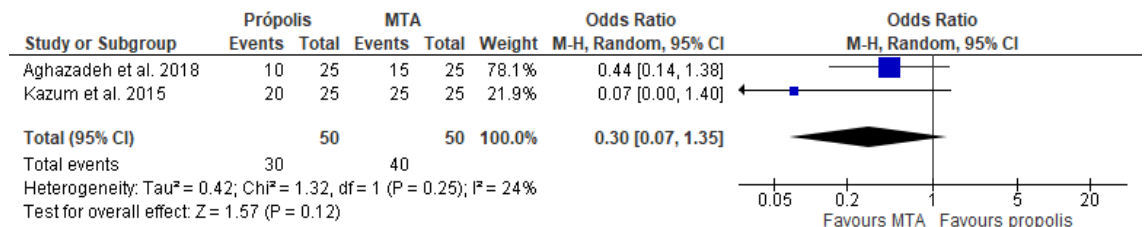
Figura 6. Forest plot da meta-análise comparando o sucesso clínico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 3 meses.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Comparando o sucesso clínico da própolis e do MTA, analisando o tempo de 6 meses, o efeito foi semelhante entre os grupos (SMD = 0.30 [0.07, 1.35]) (Figura 7).

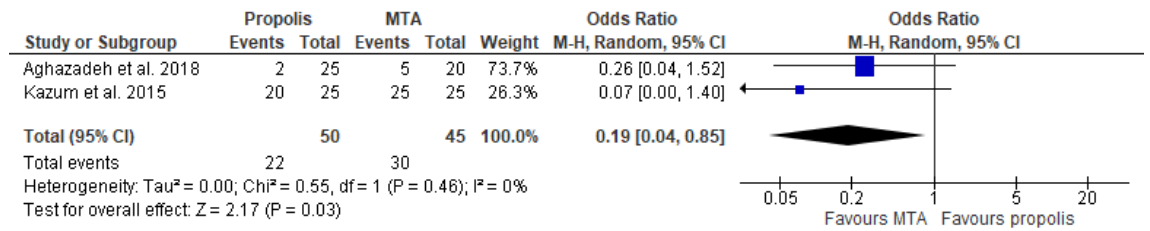
Figura 7. Forest plot da meta-análise comparando o sucesso clínico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 6 meses.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Comparando o sucesso clínico da própolis versus MTA, considerando o tempo de 9 meses, observou-se que o MTA apresenta efeito superior à própolis (SMD = 0.19 [0.04, 0.85]) (Figura 8).

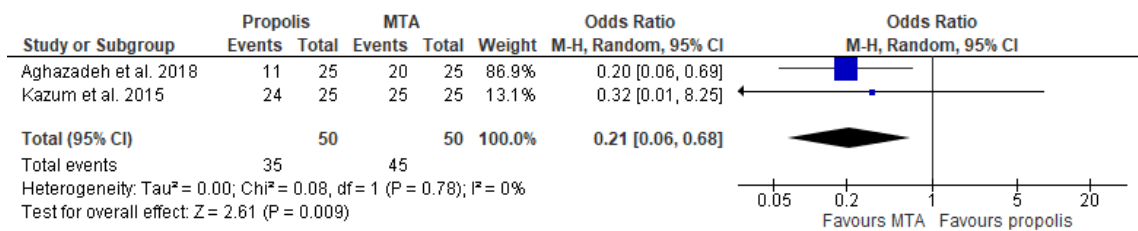
Figura 8. Forest plot da meta-análise comparando o sucesso clínico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 9 meses.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Comparando o sucesso radiográfico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 3 meses, observou-se que o MTA apresentou efeito superior à própolis (SMD = 0.21 [0.06, 0.68]) (Figura 9).

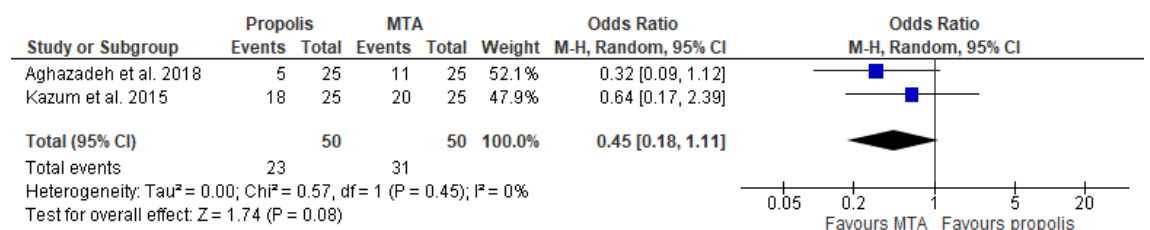
Figura 9. Forest plot da meta-análise comparando o sucesso radiográfico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 3 meses.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Comparando o sucesso radiográfico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 6 meses, não houve efeito superior em relação a própolis (SMD = 0.45 [0.18, 1.11]) (Figura 10).

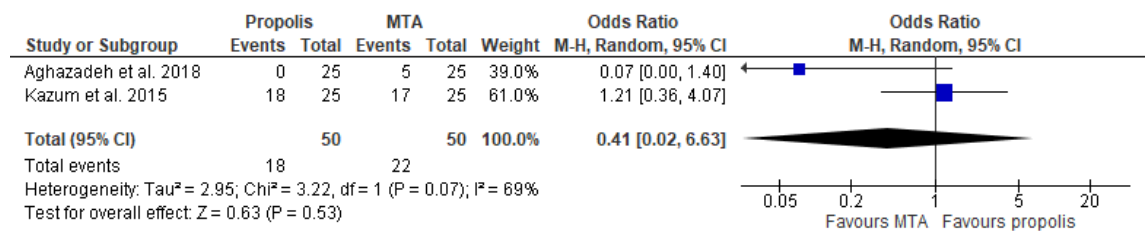
Figura 10. Forest plot da meta-análise comparando o sucesso radiográfico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 6 meses.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Comparando o sucesso radiográfico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 9 meses, não houve efeito superior em relação a própolis (SMD = 0.41 [0.02, 6.63]) (Figura 11).

Figura 11. Forest plot da meta-análise comparando o sucesso radiográfico da própolis versus MTA, analisado no tempo de 9 meses.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

## EFEITO ANTIOXIDANTE

Apenas um estudo incluiu como desfecho o efeito antioxidante da própolis como material de proteção pulpar após pulpotomia<sup>27</sup>. O efeito antioxidante da própolis foi inferior ao ácido ascórbico, apresentando maior resposta inflamatória.

## EFEITO ANTIMICROBIANO

Apenas um estudo analisou o desfecho efeito antimicrobiano, comparando a própolis ao hidróxido de cálcio<sup>29</sup>. A capacidade antimicrobiana da própolis como material de capeamento pulpar direto foi igualmente eficaz ao hidróxido de cálcio.

## CAPACIDADE DE SELAMENTO

Apenas um estudo analisou esse desfecho, avaliando a comparação entre própolis e o hidróxido de cálcio<sup>53</sup>. A capacidade de vedação da própolis como material de capeamento pulpar indireto foi melhor que o hidróxido de cálcio (p = 0,002).

## CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência para biocompatibilidade foi muito baixa, devido a problemas nos domínios risco de viés e imprecisão. A certeza da evidência para resposta inflamatória, efeito

anti-inflamatório e regeneração dentinária foi muito baixa, devido a ambas terem sido rebaixadas em dois níveis por problemas de risco de viés e imprecisão.

A certeza da evidência para regeneração pulpar foi rebaixada em um nível devido ao viés de imprecisão, apresentando risco de viés moderado. Todos os estudos que avaliaram o sucesso clínico e radiográfico foram ensaios clínicos randomizados, e a certeza para esses desfechos foi moderada, em virtude da presença de viés de imprecisão. Para efeito antioxidante, antimicrobiano e capacidade de selamento, os parâmetros baixados em dois níveis foram risco de viés e imprecisão, resultando em uma certeza de evidência muito baixa (**Apêndice (A)**).

## DISCUSSÃO

A própolis e produtos à base de própolis apresentaram-se como materiais promissores, por promover bom sucesso clínico e radiográfico<sup>51</sup>, redução do quadro de inflamação<sup>31</sup>, regeneração pulpar<sup>40</sup>, formação de tecido duro<sup>44</sup> e capacidade de selamento<sup>53</sup>. Apresentaram uma certeza da evidência científica moderada para a regeneração pulpar, sucesso clínico e sucesso radiográfico e uma certeza muito baixa para biocompatibilidade, reação inflamatória, efeito anti-inflamatório, efeito antioxidante, antimicrobiano e capacidade de selamento.

Existe uma ampla discussão sobre a taxa de sucesso das terapias conservadoras utilizando diferentes materiais, o que gera dúvidas sobre o consenso da melhor opção. Este estudo mostrou que a própolis tanto na sua forma isolada quanto combinada apresenta-se como um material promissor à terapia pulpar conservadora, com resultados clínicos e radiográficos favoráveis<sup>28,35,46,47,48,49,51,52</sup>. Esses resultados podem ser justificados em razão do mecanismo de neuroproteção do polifenol flavonóide, principal composto da própolis, conferindo a esse material um efeito antioxidante e anti-inflamatório<sup>54,55</sup>.

A meta-análise que comparou o sucesso clínico entre a própolis e o MTA, após pulpotomia, com avaliação em 3, 6 e 9 meses, apenas no tempo de 9 meses o MTA apresentou efeito superior a própolis ( $p=0,03$ ), indicando piores sinais clínicos a longo prazo para o grupo própolis<sup>46,52</sup>. Isso pode ser justificado devido a maior regeneração tecidual do MTA (64,5%) comparado a própolis (38%) avaliados pela expressão de fatores de crescimento angiogênicos como fator VIII e VEGF<sup>56</sup>. Na meta-análise do sucesso radiográfico, o MTA foi significativamente melhor apenas após 3 meses ( $p=0,009$ ), não havendo diferença estatística significativa após 6 e 9 meses, corroborando com os achados radiográficos dos estudos que comparam o MTA a própolis e não entraram na meta-análise<sup>35,49,51</sup>.

A biocompatibilidade é uma propriedade indispensável para um bom material de capeamento pulpar. Quanto menos citotóxico às células pulpares, maior será a viabilidade

celular frente ao material capeador<sup>57</sup>. Nesse estudo, a própolis de modo geral apresentou boa biocompatibilidade, havendo inclusive aumento da viabilidade celular quando o hidróxido de cálcio foi combinado a própolis<sup>24</sup>. De maneira semelhante, os achados deste estudo acerca do efeito anti-inflamatório revelaram ser comparáveis ou melhores no grupo própolis, razão da sua ação na modulação da inflamação, reduzindo a migração de células imunes e regulação negativa das quimiocinas CXCL9 e CXCL10 e TNF- $\alpha$ <sup>58</sup>. No entanto, a meta-análise da reação inflamatória não confirmou este achado<sup>16,26</sup> e revelou maior presença de inflamação na própolis do que no hidróxido de cálcio.

A própolis apresentou capacidade de induzir a formação de tecido duro, semelhante a ponte dentinária, de maneira satisfatória. Na maior parte dos estudos, os resultados foram comparáveis ao hidróxido de cálcio e MTA<sup>16,43,45</sup>, superiores ao formocresol e óxido de zinco<sup>30</sup>, e inferiores ao biodentine<sup>35,45</sup>. Isto, provavelmente, deve-se a capacidade da própolis em estimular as células tronco<sup>42</sup>, induzir a liberação do fator transformador de crescimento (TGF) Beta 1<sup>59</sup> e a síntese de colágeno pelas células da polpa dentária<sup>29</sup>.

Dos estudos selecionados para esta revisão, apenas um avaliou o efeito antimicrobiano da própolis<sup>29</sup>. A própolis foi comparada ao hidróxido de cálcio, cujos resultados foram comparáveis entre os grupos, enfatizando o potencial satisfatório da própolis como antimicrobiano. O hidróxido de cálcio é um material conhecido por possuir propriedades antibacterianas, devido ao seu pH, que atua na destruição das membranas celulares e estruturas proteicas bacterianas<sup>8</sup> e a própolis possui amplo espectro de ação sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas<sup>59</sup>, cuja atividade é atribuída aos derivados de ácido cafeico e flavonóides<sup>61,62</sup>.

A prevenção da microinfiltração é um fator importante que contribui para o sucesso de qualquer procedimento de terapia pulpar vital. Portanto, além de boas características químicas, um bom material de proteção pulpar precisa possuir boas características físicas, como boa capacidade de selamento<sup>63</sup>. Nesta revisão, apenas um estudo analisou esse desfecho, comparando a própolis ao hidróxido de cálcio<sup>53</sup>. Os achados deste estudo revelaram melhor capacidade de selamento da própolis em relação ao hidróxido de cálcio, isso deve-se a maior solubilidade do hidróxido de cálcio, o que afeta diretamente a adesividade às paredes cavitárias, sendo uma das limitações desse material<sup>64</sup>.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão apresentaram fragilidades metodológicas, problemas no processo de randomização, falhas no cegamento, amostra pequena e alta heterogeneidade. Sugere-se então, novos estudos com amostras maiores e menos vieses, a fim de que se avalie a própolis em terapia pulpar conservadora com maior certeza de evidência.

Considerando as características negativas dos materiais já estabelecidos no mercado, é importante identificar um novo agente de terapia pulpar conservadora, que seja natural e eficaz em procedimentos de capeamento direto, indireto e pulpotomia. A própolis, devido suas importantes propriedades reparadoras, pode ser uma ótima alternativa como material de capeamento, o que pode ser de grande importância clínica no cenário da terapia conservadora.

## **CONCLUSÃO**

A própolis demonstrou apresentar biocompatibilidade, promover regeneração pulpar e da dentina com evidência muito baixa. Embora tenha apresentado bom efeito anti-inflamatório, induziu resposta inflamatória na polpa dentária superior ao hidróxido de cálcio, com certeza da evidência muito baixa, assim como para atividade antimicrobiana, antioxidante e capacidade de selamento. Quanto ao sucesso clínico, a própolis foi inferior ao MTA somente após 9 meses de observação, sem diferença de efeito em relação ao sucesso radiográfico. A partir desta revisão sistemática com meta-análise pode-se concluir que há fragilidade da evidência científica que sugere a efetividade da própolis em terapia pulpar conservadora. Os estudos que avaliaram a própolis em terapia pulpar como agente de proteção são muito heterogêneos, o que dificulta uma forte certeza da evidência. São necessários mais estudos metodologicamente semelhantes, com amostras mais significativas e menos fragilidades metodológicas.



## REFERÊNCIAS

1. Matoug-elwerfelli M, Elsheshtawy AS, Duggal M, Tong HJ, Nazzal H. Vital pulp treatment for traumatized permanent teeth: A systematic review. *IntEndod J* 2022; 55:613-629.
2. Cushley S, Duncan HF, Lappin MJ, Chua P, Elamin AD, Clarke M, El-karim IA. Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *IntEndod J* 2021; 54:556-571.
3. Losso EM, Tavares MCR, Silva JYB, Urban CA. Cárie precoce e severa na infância: uma abordagem integral. *J Pediatr* 2009; 85:1281-1288.
4. Boutsiouki C, Frankenberger R, Krämer N. Relative effectiveness of direct and indirect pulp capping in the primary dentition. *Eur Arch Paediatr Dent* 2018; 19: 297-309.
5. Yong D, Cathro P. Conservative pulp therapy in the management of reversible and irreversible pulpitis. *Aust Dent J* 2021; 66:4-14.
6. Lutfi AN, Kannan TP, Fazliah MN, Jamaruddin MA, Saidi J. Proliferative activity of remaining dental pulp cells in response to treatment with dental materials. *Aust Dent J* 2010; 55:79-85.
7. Prasetyo EP, Kuntjoro M, Goeharto S, Juniarti DE, Cahyani F, Hendrijantini N, Nugraha AP, Hariyani N, Rantam FA. Calcium Hydroxide Increases Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Expressions of Apoptotic Protease-Activating Factor-1, Caspase-3 and Caspase-9. *Clin Cosmet Investig Dent* 2021; 8:59-65.
8. Pribadi N, Budiarti D, Kurniawan HJ, Widjiastuti I. The NF-kB and Collagen Type 1 Expression in Dental Pulp after Treated Calcium Hydroxide Combined with Propolis. *Eur J Dent* 2021; 15:122-126.
9. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International endodontic journal* 2011; 44: 697-730.
10. Yasaei M, Zamanian A, Moztarzadeh F, Ghaffari M, Mozafari M. Characteristics improvement of calcium hydroxide dental cement by hydroxyapatite nanoparticles. Part 1: formulation and microstructure. *Biotechnol Appl Biochem* 2013; 60:502-9.
11. Asgary S, Fazlyab M, Sabbagh S, Eghbal MJ. Outcomes of different vital pulp therapy techniques on symptomatic permanent teeth: a case series. *Iran Endod J* 2014; 9:295-300.

12. Faghihi T, Haghgoo R, Taghizade F, Zareiyan M, Mehran M, Ansari G. The clinical and radiographic evaluation of *Allium sativum* oil (garlic oil) in comparison with mineral trioxide aggregate in primary molar pulpotomy. *Dent Res* 2021; 22:100.
13. Park JS, Jasani B, Patel J, Anthonappa RP, King NM. Efficacy of Alternative Medicaments for Pulp Treatment in Primary Teeth in the Short Term: A Meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract* 2019; 19:101309.
14. Cui-ping Z, Shuai H, Wen-ting W, Shun P, Xiao-ge S, Ya-jing Li, Fu-liang Hu. Development of high-performance liquid chromatographic for quality and authenticity control of Chinese propolis. *J FoodSci* 2014; 79:1315-22.
15. Kasote D, Bankova V, Viljoen AM. Propolis: chemical diversity and challenges in quality control. *PhytochemRev* 2022; 21:1887-1911.
16. Parolia A, Kundabala M, Rao NN, Acharya SR, Agrawal P, Mohan M, Thomas M. A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. *Aust Dent J.* 2010; 55:59-64.
17. Moradi S, Saghravanian N, Moushekhian S, Fatemi S, Forghani M. Immunohistochemical Evaluation of Fibronectin and Tenascin Following Direct Pulp Capping with Mineral Trioxide Aggregate, Platelet-Rich Plasma and Propolis in Dogs' Teeth. *Iranianendodonticjournal* 2015; 10:188-192.
18. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffman TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw, JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Londer EW, Mayo-Wilson E, McDonold S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, MoherD. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:71.
19. Borenstein MH, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis.* John Wiley & Sons, 2009.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coelho P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
21. Al-haj ali, SN. In vitro toxicity of propolis in comparison with other primary teeth pulpotomy agents on human fibroblasts. *J Investig Clin Dent* 2016; 7:308-13.
22. Kim, JH, Kim, S, Woo S, Jeong H, Jung J, Kim, S, Lim H. Combination of mineral trioxide aggregate and propolis promotes odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells through ERK signaling pathway. *Food Sci Biotechnol* 2019; 28:1801-1809.
23. Shi, BQ, Yuan, XJ, Zhao, YM. Effects of mineral trioxide aggregate and ethanolic extracts of Shandong propolis on the biological properties of human dental pulp fibroblasts. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2019; 51:1108-1114.

24. Widjiastuti I, Dewi MK, Prasetyo EA, Pribadi N, Moedjiono M. The cytotoxicity test of calcium hydroxide, propolis, and calcium hydroxide-propolis combination in human pulp fibroblast. *J Adv Pharm Technol Res* 2020; 11:20-24.
25. Ozório JEV, Carvalho LFOS, Oliveira DA, Sousa-Neto MD, Perez DEC. Standardized propolis extract and calcium hydroxide as pulpotomy agents in primary pig teeth. *J Dent Child* 2012; 79:53-8.
26. Esmeraldo MR, Carvalho MGF, Carvalho RA, Lima RF, Costa EMMB. Inflammatory effect of green propolis on dental pulp in rats. *Braz Oral Res* 2013, 27:417-22.
27. Balata GF, Abdelhady MIS, Mahmoud GM, Matar MA, El-latif. Formulation of Saudi Propolis into Biodegradable Chitosan Chips for Vital Pulpotomy. *CurrDrugDeliv* 2018; 15:97-109.
28. Reddy NV, POPORI SK, Velagala D, Reddy A, Puppala N. Comparative Evaluation of Formocresol, Propolis and Growth Factor as Pulpotomy Medicaments in Deciduous Teeth- An In vivo Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2019; 13: 29-34.
29. Bretz WA, Jr DJC, Marcucci MC, Cunha I, Custódio A, Schneider IG. Preliminary report on the effects of propolis on wound healing in the dental pulp. *Z Naturforsch C J Biosci* 1998; 53:1045-8.
30. Sabir A, Tabbu CR, Agustiono P, Sosroseno W. Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. *J Oral Sci* 2005; 47:135-8.
31. Sabir A, Sumidarti A. Interleukin-6 expression on inflamed rat dental pulp tissue after capped with *Trigona* sp. propolis from south Sulawesi, Indonesia. *Saudi J Biol Sci* 2017; 24:1034-1037.
32. Widjiastuti I, Setyabudi S, Haliza NN. The Effect of Combination Calcium Hydroxide-Propolis Application to Amount of Neutrophil Cells on Wistar Rat Pulp Perforation. *Conservative Dentistry Journal* 2020; 10: 66-70.
33. Rasheed M, Asghar H, Sana U, Moazzam M, Malik F, Farooq A. Histological Analysis of Human Pulp by Comparing Propolis, Mineral Trioxide Aggregate and Calcium Enriched Mixture as a Direct Pulp Capping Agent in Primary Molars. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences* 2021; 15:1864-1866.
34. Nasri Z, Jahromi MZ, Aminzadeh, A. Clinical and histological response of human pulp tissue to direct pulp capping with mineral trioxide aggregate, Biodentine and propolis. *Dent Res J* 2020; 19:40.
35. Ahmad NA, Gad NA, Abdulmonaem MH. A Comparative Histological Analysis of Human Pulp Following Direct Pulp Capping with Propolis or Biodentine. *Journal of Nature and Science of Medicine* 2022; 5:281-285.

36. Meto A, Meto A, Tragaj E, Özcan M. Anti-Inflammatory and Regenerative Effects of Albanian Propolis in Experimental Vital Amputations. *Eur J ProsthodontRestor Dent* 2016; 24:145-151.
37. Moradi S, Saghravanian N, Moushekhian S, Fatemi S, Forghani M. Immunohistochemical Evaluation of Fibronectin and Tenascin Following Direct Pulp Capping with Mineral Trioxide Aggregate, Platelet-Rich Plasma and Propolis in Dogs' Teeth. *Iranianendodonticjournal*2015;10:188-192.
38. Sabir A, Mooduto L, Kaelan C, Horax S. Impact of the use of Ethanolic Extract of Propolis, Flavonoid and Non-Flavonoid Propolis for Direct Pulp Capping in Collagen Type I Density. *Braz J Oral Sci*, 2016; 14:264-268.
39. Rahayu RP, Pribadi N, Widjiastuti I, Nugrahani NA. Combinations of propolis and Ca(OH)<sub>2</sub> in dental pulp capping treatment for the stimulation of reparative dentin formation in a rat model[version 1; peer review: 1 approved, 2 approved with reservations].*F1000Research* 2020, 9:308.
40. Widona SN, Ramadhinta Y, Kurniawan MG, Zubaidah N, Widjiastuti I. Application of Combination Propolis Extract and Calcium Hydroxide as a Direct Pulp Capping Agent on MMP-1 Expression and Collagen Type 1 Density in Rat's Pulp Tissue. *MalaysianJournalof Medicine and Health Sciences* 2022; 18:17-23.
41. Roig A, Henriquez J, Alvear M, Salazar L. Análisis Morfométrico del Número de Odontoblastos en Recubrimientos Directos con Hidróxido de Calcio y Propóleos en Canes. *Int. J. Morphol*2011;29:799-805.
42. Ahangari Z, Naseri M, Jalili M, Mansouri Y, Mashhadiabbas F, Torkaman A. Effect of propolis on dentin regeneration and the potential role of dental pulp stem cell in Guinea pigs. *Cell J*2012;13:223-8.
43. Saleh RS, Nagi SM, Khallaf ME, El-Alim SHA, Zaazou MH, Abu-Seida AM, Ibrahim MN. In-Vivo Assessment of Dentin Bridge Formation after Using MTA and Experimental Propolis Paste as Direct Pulp Capping Material. *ResearchJournalof Pharmaceutical Biologicaland Chemical Sciences* 2016; 7:1244-1250.
44. Likitpongpipat N, Sangmaneedet S, Klanrit P, Noisombut R, Krisanaprakornkit S, Chailertvanitkul P. Promotion of Dental Pulp Wound Healing in New Zealand White Rabbits' Teeth by Thai Propolis Product. *J Vet Dent* 2019; 36:17-24.
45. Mohanty S, Ramesh S. Comparing Quality and Quantity of Dentin Bridge Formed Using Mineral Trioxide Aggregate, Biodentine, and Propolis: A Double-blinded Randomized Controlled Clinical Trial. *World J Dent* 2020; 11:373-379.
46. Kusum B, Rakesh K, Richa K. Clinical and radiographical evaluation of mineral trioxide aggregate, biodentine and propolis as pulpotomy medicaments in primary teeth. *Restor Dent Endod* 2015; 40:276-85.

47. Alolofi H, El-sayed M, Taha S. Clinical and radiographical evaluation of propolis and thymus vulgaris extracts compared with formocresol pulpotomy in human primary molars. *BDJ Open* 2016; 2:16005.
48. Hugar SM, Kukreja P, Hugar SS, Gokhale N, Assudani H. Comparative Evaluation of Clinical and Radiographic Success of Formocresol, Propolis, Turmeric Gel, and Calcium Hydroxide on Pulpotomized Primary Molars: A Preliminary Study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2017; 10:18-23.
49. Madan K, Baliga S, Deulkar P, Thosar N, Rathi N, Deshpande M, Bane S. A Comparative Evaluation between Propolis and Mineral Trioxide Aggregate as Pulpotomy Medicaments in Primary Molars. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2020; 9:1256-1260.
50. Fathy RN, Bardissy AE, Abdelgawad F, Ahmed M, Alsamad A. Postoperative pain evaluation of mineral trioxide aggregate and propolis after pulpotomy in carious primary molars: A randomized controlled trial. *Egyptian Dental Journal* 2021; 67:967-976.
51. Rojaramya KS, Chandrasekhar R, Uloopi KS, Vinay C. Treatment Outcomes of Pulpotomy with Propolis in Comparison with MTA in Human Primary Molars: A 24-month Follow-up Randomized Controlled Trial. *Int J Clin Pediatr Dent* 2022; 15:3-7.
52. Aghazadeh S, Haghgoo R, Mehran M, Kadkhodaei F. Comparative Evaluation of Clinical and Radiographic Success of MTA and Propolis in Pulpotomy of Primary Molars. *Iran Endod J* 2018; 13:508-514.
53. Roelianto M, Wahjuningrum DA, Pamungkas YB, Zubaidah N, Permatasari RI, Dianti E. In vivo Study of Sealing Capability of Raw Propolis Extract and Calcium Hydroxide on Dentin Surface. *Clin Cosmet Investig Dent* 2020; 12:335-341.
54. Jucá MM, Cysne Filho FMS, de Almeida JC, Mesquita DDS, Barriga JRM, Dias KCF, Barbosa TM, Vasconcelos LC, Leal LKAM, Ribeiro JE, Vasconcelos SMM. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Nat Prod Res* 2020. 34:692-705.
55. Hamsalakshmi, Alex AM, Marappa MA, Joghee S, Chidambaram SB. Therapeutic benefits of flavonoids against neuroinflammation: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2022; 30:111-136.
56. Zarei M, Jafarian AH, Harandi A, Javidi M, Gharechahi M. Evaluation of the expression of VIII factor and VEGF in the regeneration of non vital teeth in dogs using propolis. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20:172-177.
57. Pedano MS, Li X, Yoshihara K, Landuyt KV, Van Meerbeek B. 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.

58. Zulhendri F, Lesmana R, Tandean S, Christoper A, Chandrasekaran K, Irsyam I, Suwantika AA, Abdulah R, Wathoni N. Recent update on the anti-inflammatory activities of propolis. *Molecules* 2022; 27:8473.
59. Ansorge S, Reinhold D, Lendeckel U. Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-beta1 production of human immune cells. *Z Naturforsch C J Biosci* 2003; 58:580-9.
60. Przybyłek I, Karpiński TM. Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules* 2019; 24:2047.
61. Hegazi AG, Abd El Hady FK, Abd Allah FA. Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis. *Z Naturforsch* 2000; 55:70–75.
62. Prytyk E, Dantas AP, Salomão K, Pereira AS, Bankova VS, De Castro SL, Neto FR. Flavonoids and trypanocidal activity of Bulgarian propolis. *J Ethnopharmacol* 2003; 88:189–193.
63. Jafari F, Jafari S. Importance and methodologies of endodontic microleakage studies: A systematic review. *J Clin Exp Dent* 2017; 9:812-819.
64. Hilton TJ, Ferracane JL, Mancl L. Northwest Practice-based Research Collaborative in Evidence-based Dentistry (NWP). Comparison of CaOH with MTA for direct pulp capping: a PBRN randomized clinical trial. *J Dent Res* 2013; 92:16-22.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A própolis demonstrou apresentar biocompatibilidade, promover regeneração pulpar e da dentina com evidência muito baixa. Embora tenha apresentado bom efeito anti-inflamatório, induziu resposta inflamatória na polpa dentária superior ao hidróxido de cálcio, com certeza da evidência muito baixa, assim como para atividade antimicrobiana, antioxidante e capacidade de selamento. Quanto ao sucesso clínico, a própolis foi inferior ao MTA somente após 9 meses de observação, sem diferença de efeito em relação ao sucesso radiográfico. A partir desta revisão sistemática com meta-análise pode-se concluir que há fraca certeza da evidência científica que sugere a efetividade da própolis em terapia pulpar conservadora. Os estudos que avaliaram a própolis em terapia pulpar como agente de proteção são muito heterogêneos, o que dificulta uma forte certeza da evidência. São necessários mais estudos metodologicamente semelhantes, com amostras mais significativas e menos fragilidades metodológicas.

## REFERÊNCIAS

- AHANGARI, Z.; NASERI, M.; VATANDOOST, F. Propolis: Chemical Composition and Its Applications in Endodontics. **Iranian Endodontic Journal**. v.13, n.3, p.285-292, 2018.
- AHANGARI, Z.; NASERI, M.; JALILI, M.; MANSOURI, Y.; MACHHADIABBAS, F.; TORKAMAN, A. Effect of propolis on dentin regeneration and the potential role of dental pulp stem cell in Guinea pigs. **Cell Journal**. v.13, n.4, p.223-8, 2012.
- AHMED, M. A. Removal efficacy of propolis/calcium hydroxide medicaments from the root canal. **Pakistan Journal Medical Sciences**. v.37, n.7, p.1948-1952, 2021.
- ALMADI, K.; ALKAHTANY, M.; ALAMAM, Y.; ALAQL, F.; ALAQIL, A.; ALMUTAIRI, M.; THAFRAH, SMB. Influence of Propolis, Ozone and Photodynamic therapy in root canal disinfection on resin bond strength to radicular dentin. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. v.33, p.1021-31, 2020.
- AL-OSTWANI, A. O.; AL-MONAQEL, B. M.; AL-TINAWI, M. K. A clinical and radiographic study of four different root canal fillings in primary molars. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**. v.34, n.1, p.55-9, 2016.
- ALI, A.M.; KUNUGI, H. Propolis, Bee Honey, and Their Components Protect against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review of In Silico, In Vitro, and Clinical Studies. **Molecules**. v.26, p.5, 1232, 2021.
- AL-SHAHER, A.; WALLACE, J.; AGARWAL, S.; BRETZ, W.; BAUGH, D. Effect of propolis on human fibroblasts from the pulp and periodontal ligament. **Journal of Endodontics**. v.30, n.5, p.359-61, 2004.
- AL-ANI, I. et al. Antimicrobial Activities of European Propolis Collected from Various Geographic Origins Alone and in Combination with Antibiotics. **Medicines (Basel)**. v.5, n.1, p.2, 2018.
- ALQARNI, A. M.; NIWASABUTRA, K.; SAHLAN, M.; FEARNLEY, H.; FEARNLEY, J.; FERRO, V.A.; WATSON, D.G. Propolis Exerts an Anti-Inflammatory Effect on PMA-Differentiated THP-1 Cells via Inhibition of Purine Nucleoside Phosphorylase. **Metabolites**. v.9, n.4, p.75, 2019.
- ANJUM, S. I.; Ullah, A; Khan, K.A; Attaullah, M; Khan, H; Ali, H; Bashir, M.A; Tahir, M; Ansari, M.J; Ghramh, H.A; Adgaba, N; Dash, C.K. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. **Saudi Journal Biological Sciences**. p.26, n.7, p.1695-1703, 2019.
- BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **J Ethnopharmacol**. v.100, n.(1-2), p.114-7, 2005.
- BANKOVA, V. S.; DE CASTRO, S. L.; MARCUCCI, M. C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**. v.31, n.1, p. 3–15, 2000.



BARROS, E. V. R.; NERES, S. D. A. Terapia pulpar em dentes decíduos utilizando pasta de CTZ composta de clorafenicol, tetraciclina e óxido de zinco e eugenol: uma revisão de literatura. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Recife/PE: Faculdade Integrada de Pernambuco, 2017.

BOUTSIOUKI, C.; FRANKENBERGER, R.; KRÄMER, N. Relative effectiveness of direct and indirect pulp capping in the primary dentition. **Eur Arch Paediatr Dent**. v.19, n.5, p. 297-309, 2018.

BRIZUELA, C.; ORMEÑO, A.; CABRERA, C.; CABEZAS, R.; SILVA, CI.; RAMÍREZ, V.; MERCADE, M. Direct Pulp Capping with Calcium Hydroxide, Mineral Trioxide Aggregate, and Biodentine in Permanent Young Teeth with Caries: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Endodontics**. v.43, n.11, p.1776-1780, 2017.

BONAN, R. F.; BATISTA, A. U. D.; HUSSNE, R. P. Comparação do hipoclorito de sódio e da clorexidina como solução irrigadora no tratamento endodôntico: Revisão de literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v.15, n.2, p.237-244, 2011.

BORENSTEIN, M. H, HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN H. R. Introduction to Meta-Analysis. **John Wiley & Sons**, 2009.

CERQUEIRA, P.; CUNHA A.; ALMEIDA-AGUIAR, C. Potential of própolis antifungal activity for clinical applications. **Journal of Applied Microbiology**. 2022.

CHANG, Y. W.; ZHU, W.J.; GU, W.; SUN, J.; LI, Z.Q.; WEI, X.E. Anti-osteosarcoma Biological Activity Evaluation and Complete Chloroplast Genome Sequencing of *Populus yunnanensis*. **Journal of Oleo Science**. v.70, n.10, p.1429-1435, 2021.

CUI-PING, Z.; SHUAI, H.; WEN-TING, W.; SHUN, P.; XIAO-GE, S.; YA-JING, L.; FU-LIANG, H. Development of high-performance liquid chromatographic for quality and authenticity control of Chinese propolis. **Journal of Food Science**. v.79, n.7, p.1315-22, 2014.

DEL CARPIO-PEROCHENA, A.; KISHEN, A.; FELITTI, R.; BHAGIRATH, A.Y.; MEDAPATI, M.R.; LAI, C.; CUNHA, R.S. Antibacterial Properties of Chitosan Nanoparticles and Propolis Associated with Calcium Hydroxide against Single- and Multispecies Biofilms: An In Vitro and In Situ Study. **Journal of Endodontics**. v.43, n.8, p.1332-1336, 2017.

DE MIRANDA M. B.; Lanna, M.F.; Nascimento, A.L.B.; de Paula, C.A.; Souza, M.E.; Felipetto, M.; Barcelos, L.S.; Moura, S.A.L. Hydroalcoholic extract of Brazilian green propolis modulates inflammatory process in mice submitted to a low protein diet. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v.109, p.610-620, 2019.

DEBBACHE-BENAIDA, N.; Atmani-Kilani, D.; Schini-Keirth, V.B.; Djebbli, N.; Atmani, D. Pharmacological potential of *Populus nigra* extract as antioxidant, anti-inflammatory, cardiovascular and hepatoprotective agent. **Asian Pacific Journal Tropical Biomedicine**. v.3, n.9, p.697-704, 2013.

DEGIRMENCIOGLU, T. H.; GUZELMERIC, E.; YUKSEL, P.I.; KIRMIZIBEKMEZ, H.; DENIZ, I.; YESILADA, E. A New Type of Anatolian Propolis: Evaluation of Its Chemical

Composition, Activity Profile and Botanical Origin. **Chemistry Biodiversity**. v.16, n.12, e1900492, 2019.

EL-GUENDOZ, S.; LYOUSSE, B.; MIGUEL, M. G. Insight on Propolis from Mediterranean Countries: Chemical Composition, Biological Activities and Application Fields. **Chemistry Biodiversity**. v.16, n.7, e1900094, 2019.

ESMERALDO, M. R. A.; CARVALHO, M. G. F.; CARVALHO, R.A.; LIMA, R. F.; COSTA, E. M. M. B. et al. Inflammatory effect of green propolis on dental pulp in rats. **Brazilian Oral Research**. v.27, n.5, p.417-22, 2013.

FABRI, F.V.; CUPERTINO, R.R.; HIDALGO, M.M.; OLIVEIRA, R.M.; BRUSCHI, M.L. Preparation and characterization of bioadhesive systems containing propolis or sildenafil for dental pulp protection. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.37, n.12, p.1446-54, 2011.

FAGHIHI, T.; HAGHGOO, R.; TAGHIZADE, F.; ZAREIYAN, M.; MEHRAN, M.; ANSARI, G. The clinical and radiographic evaluation of *Allium sativum* oil (garlic oil) in comparison with mineral trioxide aggregate in primary molar pulpotomy. **Dental Research Journal**. v.22, n.18, p.100, 2021.

FAVA, L. R. G. Human pulpectomy: incidence of postoperative pain using two different intracanal dressings. **International Endodontics Journal**. p.25, p.257-60, 1992.

FOKT, H.; PEREIRA, A.; FERREIRA, AM; CUNHA, A.; AGUIAR, C. Como as abelhas previnem as infecções das colmeias? As propriedades antimicrobianas da própolis. Em **Tópicos Atuais de Pesquisa, Tecnologia e Educação em Microbiologia Aplicada e Biotecnologia Microbiana**; Mendez-Vilas, A., Ed.; Série de Livros de Microbiologia—Número 2; Centro de Investigação Formatex: Badajoz, Espanha, 2010; Volume 1, pp. 481–493.

GARG, N.; GARG, A. Pulpal response to caries and dental procedure. In: Textbook of Endodontics. **Jaypee Brothers Medical Publishers**. 3. ed. p. 480-495, 2014.

GAO, W.; WU, J.; WEI, J.; PU, L.; GUO, C.; YANG, J.; YANG, M.; LUO, H. Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**. v.55, n.1, p. 7-10, 2014.

GJERTSEN, A. W.; STOTHZ, K.A.; NEIVA K.G.; PILEGGI, R. Effect of propolis on proliferation and apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology and Endodontics**. v.112, n.6, p.843-8, 2011.

GONZALEZ-LARA, A.; RUIZ-RODRIGUEZ, M.S.; PIERDANT-PEREZ, M.; GARROCHO-RANGEL, J.A.; POZOS-GUILLEN, A.J. Zinc Oxide-Eugenol Pulpotomy in Primary Teeth: A 24-Month Follow-up. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**. v.40, n.2, p.107-12, 2016.

GUYATT, G.H.; OXMAN, A.D.; VIST, G.E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H.J.; GRADE WORKING GROUP. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**. v.336, n.7650, p.924-6, 2008.

HAAPASALO, M.; SHEN, Y.; WANG, Z.; GAO, Y. Irrigation in endodontics. **Brazilian Dental Journal**. v.216, n.6, p.299-303, 2014.

HEGAZI, A. G.; EL HADY, F. K.; ALLAH, F. A. Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis. **Zeitschrift für Naturforschung**. v.55, p.70–75, 2000.

HUANG, S.; ZHANG, C.P.; WANG, K.; LI, G.Q.; HU, F.L. Recent advances in the chemical composition of propolis. **Molecules**. v.19, n.12, p.19610-32, 2014.

JAISWAL, N.; SINHA, D.J; SINGH, U.P; SINGH, K; JANDIAL, U.A; GOEL, S. Evaluation of antibacterial efficacy of Chitosan, Chlorhexidine, Propolis and Sodium hypochlorite on *Enterococcus faecalis* biofilm: An *in vitro* study. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**. v.9, n.9, p.1066-1074, 2017.

JOLLY, M.; SINGH, N.; RATHORE, M.; TANDON, S.; SHARMA, S. Propolis and commonly used intracanal irrigants. Comparative evaluation of inflammatory potential. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**. v.37, n.4, p. 373-6, 2013.

KIS, B. Antimicrobial activity, *in vitro* anticancer effect (MCF-7 breast cancer cell line), antiangiogenic and immunomodulatory potentials of *Populus nigra* L. buds extract. **BMC Complement Medicine and Therapies**. v.22, n.1, p.74, 2022.

KOCOT, J. Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 7074209, 2018.

KASOTE, D; BANKOVA, V; VILJOEN, A.M. Propolis: chemical diversity and challenges in quality control. **Phytochemistry Reviews**. v.21, n.6, p.1887-1911, 2022.

LI, Y.; SUI, B.; DAHL, C.; BERGERON, B.; SHIPMAN, P.; NIU, L.; CHEN, J.; TAY, F.R. Pulpotomy for carious pulp exposures in permanent teeth: a systematic review and metaanalysis. **Journal of Dentistry**. v.84, p. 1-8, 2019.

LIU, H.; ZHOU, Q.; QIN, M. Mineral trioxide aggregate versus calcium hydroxide for pulpotomy in primary molars. **Chinese Journal of Dental Research**. v.4, n.2, p.121-5, 2011.

LUTFI, A. N.; KANNAN, T.P.; FAZLIAH, M.N.; JAMARUDDIN, M.A.; SAIDI, J. Proliferative activity of remaining dental pulp cells in response to treatment with dental materials. **Aust Dent J**. v.55, n.1, p.79–85, 2010.

LUENGO-FEREIRA, J.; AYALA-JIMÉNEZ, S.; CARLOS-MEDRANO, L.E.; TOSCANO-GARCÍA, I.; ANAYA-ÁLVAREZ, M. Clinical and Radiographic Evaluation of Formocresol and Chloramphenicol, Tetracycline and Zinc Oxide-Eugenol Antibiotic Paste in Primary Teeth Pulpotomies: 24 month follow up. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**. v.43, n.1, p.16-21, 2019.

MARTINS, C.M.; MACHADO, N. E. S; GIOPATTO, B.V; BATISTA, V. E. S.; MARSICANO, J. A.; MORI, G.G. Post-operative pain after using sodium hypochlorite and chlorhexidine as irrigation solutions in endodontics: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. **Indian Journal of Dental Research**. v.31, n.5, p.774-781, 2020.

MARTINS, C. R. M.; ANDRADE, M.V.; CARVALHO, A.P.; PEREIRA, R. M. A.; BRESOLIN, C. R.; MELLO-MOURA, A. C. V.; IMPARATO, J. C. P. Photodynamic therapy associated final irrigation in root canals of the primary teeth. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. v.33,102182, 2021.

MARCONYAK, L.J.; KIRKPATRICK, T.C.; ROBERTS, H.W.; ROBERTS, M.D.; APARICIO, A.; HIMEL VT.; SABEY, K.A. A comparison of coronal tooth discoloration elicited by various endodontic reparative materials. **Journal of Endodontics**. v. 42, n. 3, p. 470-473, 2016.

MANDARINO, F. Proteção do complexo dentino/pulpar. **Operative Dentistry**. v. 34, n. 5, p. 615-625, 2010.

MATALON, V.; SHMAGIN, A.; TICKOTSKY, N.; PETEL, R.; HERZOG, K.; MOSKOVITZ, M. Outcomes of calcium hydroxide with iodoform pulpectomies in primary teeth. **Journal of Dentistry for Children**. v.88, n.1, p.46-51, 2021.

METO, A; METO, A.; BIMBARI, B.; SHYTAJ, K.; ÖZCAN, M. Anti-Inflammatory and Regenerative Effects of Albanian Propolis in Experimental Vital Amputations. **European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry**. v.24,n.3, p.145-151, 2016.

MOURA, J.; LIMA, M.; NOGUEIRA, N.; CASTRO, M.; LIMA, C.; MOURA, M.; MOURA, L. LSTR antibiotic paste versus zinc oxide and eugenol pulpectomy for the treatment of primary molars with pulp necrosis: A randomized controlled trial. **Pediatric Dentistry Journal**.v.43, n.6, p.435-442, 2021.

MOUSSA, D.G; APARICIO, C. Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. v.13, n.1, p.58-75, 2019.

MOURA, L. F. A. D. Endodontic treatment of primary molars with antibiotic paste: A report of 38 cases. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**. v.40, n.3, p.175-177, 2016.

MONTERO, J.C; MORI, G.G. Assessment of ion diffusion from a calcium hydroxide-propolis paste through dentin. **Brazilian Oral Research**. v.26, n.4, p.318-22, 2012.

OLIVEIRA, J. M. D. S.; CAVALCANTI, T. F. S.; LEITE, I. F.; SANTOS, D. M. R. C.; PORTO, I. C. C. M.; AQUINO, F. L. T. Propolis in Oral Healthcare: Antibacterial Activity of a Composite Resin enriched with Brazilian red propolis. **Frontiers in Pharmacology**. v.29, n.12:787633, 2021.

OLIVEIRA, S. C. M.; FLORIANO, I.; TEDESCO, T. K.; GIMENEZ, T.; IMPARATO, J. C. P.; CALVO, A. F. B. Cost analysis of endodontic treatment in primary teeth: results from a randomized clinical trial. **Brazilian Oral Research**.v.35, e.126, 2021.

PAROLIA, A.; KUNDABALA M, RAO NN, ACHARYA SR, AGRAWAL P, MOHAN M, THOMAS M. A. A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. **Australian Dental Journal**. v.55, n.1, p.59-64, 2010.

PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D, SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, EA.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART, L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. v.372, n.71, 2021.

PARK, J. S.; JASANI, B.; PATEL, J.; ANTHONAPPA, R.P.; KING, N.M. Efficacy of Alternative Medicaments for Pulp Treatment in Primary Teeth in the Short Term: A Meta-analysis. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**. v.19, n.4, p.101309, 2019.

PIRES, C. W.; LENZI, T. L.; SOARES, F. Z. M.; ROCHA, R.O. Zinc oxide eugenol paste jeopardises the adhesive bonding to primary dentine. **European Archives of Paediatric Dentistry**. v.19, n.3, p.163-169, 2018.

PORTO, I. C. C. M.; ALMEIDA D. C. C.; COSTA G. V. C. O, DONATO T. S. S.; NUNES L. M.; NASCIMENTO, T. G.; OLIVEIRA, J. M. S.; SILVA, C. B.; SANTOS, N. B.; LEITE, M. L. A. E. S.; BASÍLIO-JÚNIOR, I. D.; DORNELAS C. B, ESCODRO P. B.; FONSECA, E. J. S.; KAMIYA, R. U. Mechanical and aesthetics compatibility of Brazilian red propolis micellar nanocomposite as a cavity cleaning agent. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v.8, n.1, p.219, 2018.

POPOVA, M. P. B. V.; BANKOVA, V. S.; BOGDANOV, S.; TSVETKOVA, I.; NAYDENSKI, C.; MARCAZZAN, G. L.; SABATINI, A. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin. **Apidologie**. v.38, p.306–11, 2007.

PRAŽMO, E. J.; GODLEWSKA, R. A.; MIELCZAREK, A. B. Effectiveness of repeated photodynamic therapy in the elimination of intracanal *Enterococcus faecalis* biofilm: an in vitro study. **Lasers in Medical Science**. v.32, n.3, p.655-66, 2017.

PRASETYO, E. P.; KUNTJORO, M.; GOENHARTO, S.; JUNIARTI, D. E.; CAHYANI, F.; HENDRIJANTINI, N.; NUGRAHA, A.P.; HARIYANI, N.; RANTAM, F. A. Calcium Hydroxide Increases Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Expressions of Apoptotic Protease-Activating Factor-1, Caspase-3 and Caspase-9. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**. v.8, n.13, p.59-65, 2021.

PRIBADI, N.; ROSSELLE, V. R.; ZUBAIDAH, N.; WIDJIASTUTI, I. The solubility and water sorption properties of a combination of Ca(OH)<sub>2</sub> and propolis when used as pulp capping material. **Indian Journal of Dental Research**. v.31, n.4, p.557-561, 2020.

PRIBADI, N.; BUDIARTI, D.; KURNIAWAN, H. J.; WIDJIASTUTI, I. The NF-κB and Collagen Type 1 Expression in Dental Pulp after Treated Calcium Hydroxide Combined with Propolis. **European Journal of Dentistry**. v.15, n.1, p.122-126, 2021.

PRZYBYŁEK, I.; KARPIŃSKI, T. M. Antibacterial Properties of Propolis. **Molecules**. v.24, n.11, p.2047, 2019.

PRYTZYK, E; DANTAS, A. P.; SALOMÃO, K.; PEREIRA, A. S.; BANKOVA, V. S.; CASTRO, S. L.; NETO, F.R. Flavonoids and trypanocidal activity of Bulgarian propolis. **Journal of Ethnopharmacology**. v.88, p.189–193, 2003.

RAVIVARMAN, C.; JEYASENTHIL, A.; AJAY, R.; NILOFERNISHA, N.; KARTHIKEYAN, R.; RAJKUMAR, D. Comparative Evaluation of pH and *In Vitro* Cytotoxicity of Zinc Oxide-Ozonated Eugenol and Conventional Zinc Oxide Eugenol as Endodontic Sealers. **Journal of Pharmacy Bioallied Sciences**. v.12, Suppl. 1, p.73-77, 2020.

RAHAYU, R.P.; PRIBADI, N.; WIDJIASTUTI, I.; NUGRAHANI, N. A. Combinations of propolis and Ca(OH)<sub>2</sub> in dental pulp capping treatment for the stimulation of reparative dentin formation in a rat model [version 1; peer review: 1 approved, 2 approved with reservations]. **F1000Research**. v.308, n.9, 2020.

RIPARI, N.; SARTORI, A. A.; HONORIO M. S.; CONTE, F.L.; TASCA, K. I.; SANTIAGO, K. B.; SFORCIN, J. M. Propolis antiviral and immunomodulatory activity: a review and perspectives for COVID-19 treatment. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v.73, n.3, p.281-299, 2021.

ROELIANTO, M.; WAHJUNINGRUM, D. A.; PAMUNGKAS, Y.B.; ZUBAIDAH, N.; PERMATASARI, R.I.; DIANTI, E. In vivo Study of Sealing Capability of Raw Propolis Extract and Calcium Hydroxide on Dentin Surface. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**. v.12, p.335-341, 2020.

ROJARAMYA, K.S.; VINAY, C.; ULOOPI, K. S.; CHANDRASEKHAR, R. *In vivo* evaluation of zinc oxide-propolis mixture as root canal filling material in the primary molars: A 24-month follow-up randomized controlled trial. **Journal of Indian Society Pedodontics and Preventive Dentistry**. v.38, n.2, p.171-176, 2020.

ROUHANI, A.; ERFANZADEH, M.; JAFARZADEH, H.; NAJAFI, E. Comparison of Residual Triple Antibiotic Paste, Propolis and Calcium Hydroxide on Root Canal Walls in Natural Open Apex Teeth: An *In Vitro* Study. **Iranian Endodontic Journal**. v.13, n.1, p.25-29, 2018.

RUKSAKIET, K.; HANÁK, L.; FARKAS, N.; HEGYI, P.; SADAENG, W.; CZUMBEL, L.M.; SANG-NGOEN, T.; GARAMI, A.; MIKÓ, A.; VARGA, G.; LOHINAI, Z. Antimicrobial Efficacy of Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite in Root Canal Disinfection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Endodontics**. v.46, n.8, p.1032-1041, 2020.

RUSSO, A.; LONGO, R.; VANELLA, A. The role of the phenethyl ester of caffeic acid (CAPE) in the inhibition of rat lung cyclooxygenase activity by propolis. **Fitoterapia**, v.73, p.S30-S37, 2002.

SAID, F, MOSKOVITZ, M. Effect of Calcium Hydroxide as a Root Canal Dressing Material on Dentin Fracture Strength In Primary Teeth- In Vitro Study. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**. v.42, n.2, p.146-149, 2018.

SANTOS, L. M.; FONSECA, M.S.; SOKOLONSKI, A. R.; DEEGAN, K. R.; ARAÚJO, R. P.; UMSZA-GUEZ, M.A.; BARBOSA, J.D.; PORTELA, R.D.; MACHADO, BA. Propolis: types,

composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. v.100, n.4, p.1369-1382, 2020.

SAWICKA, D.; CAR, H.; BORAWSKA, M.H.; NIKLIŃSKI, J. The anticancer activity of propolis. **Folia Histochemica et Cytobiologica**.v.50, n.1, p.25-37, 2012.

SANTOS, L. A; Rosalen, P. L.; Dias, N.A.; Grisolia, J.C.; Gomes, B. J. N, Blossfeld-Lopes, L.; Ikegaki, M.; Alencar, S.M.; Burger, E. Brazilian Red Propolis shows antifungal and immunomodulatory activities against *Paracoccidioides brasiliensis*. **Journal of Ethnopharmacology**. v.15, n.277, p.114181, 2021.

SCHMALZ, G.; WIDBILLER, M.; GALLER K. M. Clinical Perspectives of Pulp Regeneration. **Journal of Endodontics**. v.46, Suppl. 9, p.161-174, 2020.

SFORCIN, J. M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. **Phytotherapy Research**. v.30, n.6, p.894-905, 2016.

SHI, B. Q.; YUAN, X. J.; ZHAO, Y. M. Effects of mineral trioxide aggregate and ethanolic extracts of Shandong propolis on the biological properties of human dental pulp fibroblasts. **Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**. v.51, n.6, p.1108-1114, 2019.

SHAHINOZZAMAN, M.; OBANDA, D.N.; TAWATA, S. Chemical composition and pharmacological properties of Macaranga-type Pacific propolis: A review. **Phytother Res**. v.35, n.1, p.207-222, 2021.

SHARMA, G.; AHMED, H. M. A.; ZILM, P. S.; ROSSI-FEDELE, G. Antimicrobial properties of calcium hydroxide dressing when used for long-term application: A systematic review. **Australian Endodontic Journal**. v.44, n.1, p. 60-65, 2018.

SHABBIR, J.; QAZI, F.; FAROOQUI, W.; AHMED, S.; ZEHRA, T.; KHURSHID, Z. Effect of Chinese Propolis as an Intracanal Medicament on Post-Operative Endodontic Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research Public Health**. v.17, n.2, p.445, 2020.

SILVA, M. P .; SILVA, T.M.; MENGARDA, A. C.; SALVADORI, M. C.; TEIXEIRA F. S.; ALENCAR, S.M.; FILHO, G. C. L.; BUENO-SILVA B; MORAES, J. Brazilian red propolis exhibits antiparasitic properties in vitro and reduces worm burden and egg production in an mouse model harboring either early or chronic *Schistosoma mansoni* infection. **Journal of Ethnopharmacology**. v.264, 113387, 2021.

SILVA-BELTRÁN, N. P.; BALDERRAMA-CARMONA, A. P.; UMSZA-GUEZ, M.A.; MACHADO, B. A. S. Antiviral effects of Brazilian green and red propolis extracts on Enterovirus surrogates. **Environmental Science and Pollution Research International**. v.27, n.23, p. 28510-28517, 2020.

SKOSKIEWICZ-MALINOWSKA, K.; KACZMAREK, U.; MALICKA, B.; WALCZAK, K.; ZIETEK, M. Application of Chitosan and Propolis in Endodontic Treatment: A Review. **Mini Rev Med Chem**. v.17, n.5, p.410-434, 2017.

SMUTKEEREE, A.; PHAJONGVIRIYATORN, P.; KOMOLTRI, C.; JANTARAT, J. Calcium hydroxide medication in primary molars using different preparations and placement techniques: an in vitro study. **European Archives Paediatric Dentistry**. v.16, n.4, p.313-8, 2015.

SMAÏL-FAUGERON, V.; GLENNY, A. M.; COURSON, F.; DURIEUX, P.; MULLER-BOLLA, M.; FRON CHABOUIS H. F. Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v.5, n.5, CD003220, 2018.

SOKOLONSKI, A. R.; FONSECA, M.S.; MACHADO, B. A. S.; DEEGAN, K. R.; ARAÚJO, R. P. C.; UMSZA-GUEZ, M. A.; MEYER, R.; PORTELA, R. W. Activity of antifungal drugs and Brazilian red and green propolis extracted with different methodologies against oral isolates of *Candida* spp. **BMC Complementary Medicine of Therapies**. v.21, n.1, p.286, 2021.

SOUSA, P. M.; DUARTE, R. C.; SOUSA, S. A. Acompanhamento clínico e radiográfico de dentes decíduos submetidos à terapia pulpar com a pasta CTZ. **Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic**. v.14, n. 13, p.56-68. 2014.

STRINGHINI-JUNIOR, E.; VITCEL, M. E.; OLIVEIRA, L. B. Evidence of pulpotomy in primary teeth comparing MTA, calcium hydroxide, ferric sulphate, and electrosurgery with formocresol. **European Archives of Paediatric Dentistry**. v.16, n.4, p.303-12, 2015.

ŠURAN, J.; CEPANEC, I.; MAŠEK, T.; RADIĆ, B.; RADIĆ, S.; GAJGER I. T.; VLAINIĆ J. Propolis Extract and Its Bioactive Compounds-From Traditional to Modern Extraction Technologies. **Molecules**. v.26, n.10, p.2930, 2021.

SULEIMAN, J. B.; BAKAR, A. B. A.; MOHAMED, M. Review on Bee Products as Potential Protective and Therapeutic Agents in Male Reproductive Impairment. **Molecules**. v.26, n.11, p.3421, 2021.

TAMHANKAR, K. et al. Comparative Evaluation of Efficacy of Calcium Hydroxide, Propolis, and *Glycyrrhiza glabra* as Intracanal Medicaments in Root Canal Treatment. **J Contemp Dent Pract**. v.22, n.6, p.707-712, 2021.

VERMA, M. K.; PANDEY, R.K.; KHANNA, R.; AGARWAL, J. The antimicrobial effectiveness of 25% propolis extract in root canal irrigation of primary teeth. **Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**. v.32, n.2, p.120-4, 2014.

WAGH, V. D. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. **Advances in Pharmacological Sciences**. 2013:308249, 2013.

WATERHOUSE, P. Are different pulp treatment techniques and associated medicaments effective for the treatment of extensive decay in primary teeth? **Evidence-Based Dentistry**. v.22, n.1, p.12–13, 2021.

WIDJIASTUTI, I.; DEWI, MK.; PRASETYO, EA.; PRIBADI, N.; MOEDJIONO, M. The cytotoxicity test of calcium hydroxide, propolis, and calcium hydroxide-propolis combination in human pulp fibroblast. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**. v.11, n.1, p.20-24, 2020.



XIE, Z.; SHEN, Z.; ZHAN, P.; YANG, J.; HUANG, Q.; HUANG, S.; CHEN, L.; LIN, Z. Functional Dental Pulp Regeneration: Basic Research and Clinical Translation. **International Journal of Molecular Sciences**. v.22, n.16, p.8991, 2021.

YASAEI, M.; ZAMANIAN, A.; MOZTARZADEH, F.; GHAFFARI, M.; MOZAFARI, M. Characteristics improvement of calcium hydroxide dental cement by hydroxyapatite nanoparticles. Part 1: formulation and microstructure. **Biotechnology and Applied Biochemistry**. v.60, n.5, p.502-9, 2013.

YONG, D.; CATHRO, P. Conservative pulp therapy in the management of reversible and irreversible pulpitis. **Australian Dentistry Journal**. v.66,n.1, p. 4-14, 2021.

YUANITA, T.; KUNARTI, S.; ZUBAIDAH, N. East java extract propolis as potential intracanal medicament in experimentally induced chronic apical periodontitis. **Indian Journal of Dental Research**. v.30, n.3, p.342-346, 2019.

ZHENG, L. W.; WANG, J. Y.; YU, R. Q. Biomaterials in dentistry. **IN: Encyclopedia of Biomedical Engineering**. Elsevier: Holanda, p. 278-288, 2019.

ZHOU, X.; NANAYAKKARA, S. Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite Provide Similar Antimicrobial Effect in Root Canal Disinfection. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**. v.21, n.3,101577, 2021.

ZHU, A.; WU, Z.; ZHONG, X.; NI, J.; LI, Y.; MENG, J.; DU, C.; ZHAO, X.; NAKANISHI, H.; WU, S. Brazilian Green Propolis Prevents Cognitive Decline into Mild Cognitive Impairment in Elderly People Living at High Altitude. **Journal of Alzheimers Disease**. v.63, n.2, p. 551-560, 2018.

ZULHENDRI, F. et al. The use of propolis in dentistry, oral health, and medicine: A review. **J Oral Biosci**. v.63, n.1, p.23-34, 2021.

## APÊNDICE (A) – AVALIAÇÃO GRADE

**Pergunta:** Própolis + Eugenol comparado a MTA em Terapia pulpar

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis + Eugenol	MTA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Sucesso clínico**

1	RCT	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	28/28 (100.0%)	28/28 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕○ ○ Baixa	
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	-------------------	--

**Sucesso radiográfico**

1	RCT	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	28/28 (100.0%)	28/28 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕○ ○ Baixa	
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	-------------------	--

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

### Explicações

- a. Viés de medição do resultado  
b. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis + Óxido de zinco comparado a Formocresol em Terapia pulpar

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis + Óxido de zinco	Formocresol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Sucesso clínico**

1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	20/20 (100.0%)	20/20 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	----------------------	--

**Sucesso radiográfico**

1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	20/20 (100.0%)	20/20 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	----------------------	--

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

### Explicações

- a. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis + Óxido de zinco comparado a Timo vulgar em Terapia pulpar

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis + Óxido de zinco	Timo vulgar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Sucesso clínico**

1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	20/20 (100.0%)	20/20 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	----------------------	--

**Sucesso radiográfico**

1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	20/20 (100.0%)	20/20 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	----------------------	--

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

## Explicações

a. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis comparado a Açafração em Terapia pulpar

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Açafração	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Sucesso clínico</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	15/15 (100.0%)	15/15 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
<b>Sucesso radiográfico</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	15/15 (100.0%)	15/15 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

## Explicações

a. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis comparado a Biodentine em Terapia pulpar

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Biodentine	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Regeneração pulpar</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	10/10 (100.0%)	10/10 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	
<b>Efeito anti-inflamatório</b>												
2	RCT	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	22/22 (100.0%)	22/22 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕○ ○ Baixa	
<b>Regeneração da dentina</b>												
2	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	44/44 (100.0%)	44/44 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	
<b>Sucesso clínico</b>												
2	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	87/87 (100.0%)	87/87 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	
<b>Sucesso radiográfico</b>												
2	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	87/87 (100.0%)	87/87 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

## Explicações

a. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis comparado a Fator de crescimento em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Fator de crescimento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Regeneração pulpar</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
<b>Efeito anti-inflamatório</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
<b>Regeneração da dentina</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
<b>Sucesso clínico</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
<b>Sucesso radiográfico</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

## Explicações

a. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis comparado a Formocresol em Terapia pulpar

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Formocresol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Regeneração pulpar</b>												
1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
<b>Efeito anti-inflamatório</b>												
1	RCT	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕○ ○ Baixa	
<b>Regeneração da dentina</b>												
1	RCT	Grave <sup>b,c</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	30/30 (100.0%)	30/30 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕○ ○ Baixa	
<b>Sucesso clínico</b>												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Formocresol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	45/45 (100.0%)	45/45 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	

**Sucesso radiográfico**

2	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum	45/45 (100.0%)	45/45 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	----------------------	--

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

**Explicações**

a. Pequeno tamanho amostral (<200) b. Viés de seleção c. Viés de desempenho

**Pergunta:** Própolis comparado a Hidróxido de cálcio em Terapia pulpar

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Hidróxido de cálcio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Efeito anti-inflamatório**

1	RCT	Grave <sup>a,b</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	6/6 (100.0%)	6/6 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕○ ○ Baixa	
---	-----	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	-------------------	--

**Regeneração da dentina**

1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	6/6 (100.0%)	6/6 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	----------------------	--

**Sucesso clínico**

1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	15/15 (100.0%)	15/15 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	----------------------	--

**Sucesso radiográfico**

1	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	15/15 (100.0%)	15/15 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕ ○ Moderada	
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	----------------------	--

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

**Explicações**

a. Viés de alocação  
b. Viés de detecção  
c. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis comparado a MTA em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	MTA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Efeito anti-inflamatório**

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	MTA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	RCT	Grave <sup>a,b</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	37/37 (100.0%)	37/37 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕○ ○ Baixa	
<b>Regeneração da dentina</b>												
2	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	40/40 (100.0%)	40/40 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	
<b>Sucesso clínico</b>												
5	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	162/162 (100.0%)	162/162 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	
<b>Sucesso radiográfico</b>												
5	RCT	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	162/162 (100.0%)	162/162 (100.0%)	Não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

## Explicações

- a. Viés de alocação  
b. Viés de detecção  
c. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis + MTA comparado a MTA em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis + MTA	MTA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Biocompatibilidade</b>												
1	In vitro	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum			Não estimável		⊕○○ ○ Muito baixa	
<b>Regeneração da dentina</b>												
1	In vitro	Grave <sup>c</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum			Não estimável		⊕○○ ○ Muito baixa	

CI: Intervalo de confiança;

## Explicações

- a. Viés de desempenho  
b. Pequeno tamanho amostral (<200)  
c. Viés no processo de randomização

**Pergunta:** Própolis + Óxido de zinco comparado a Própolis em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis + Óxido de zinco	Própolis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Efeito anti-inflamatório**

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis + Óxido de zinco	Própolis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	In vivo	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum			Não estimável		⊕○○○ ○ Muito baixa	

**Regeneração da dentina**

1	In vivo	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Nenhum			Não estimável		⊕○○○ ○ Muito baixa	
---	---------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	--	---------------	--	--------------------------	--

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

**Explicações**

a. Pequeno tamanho amostral (<200)

Pergunta: Própolis comparado a Formocresol em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Formocresol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	In vitro	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	

**Biocompatibilidade**

1	In vitro	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	----------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	---------------------	--

**Regeneração da dentina**

1	In vivo	Grave <sup>c,d</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	3/6 (50.0%)	3/6 (50.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	---------	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-------------	-------------	---------------	--	---------------------	--

CI: Intervalo de confiança; RCT: Ensaio clínico randomizado

**Explicações**

a. Viés no processo de cegamento

b. Pequeno tamanho amostral (<200)

c. Viés de seleção

d. Viés de desempenho

Pergunta: Própolis comparado a Hidróxido de cálcio em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Hidróxido de cálcio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	In vitro	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum			Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	

**Biocompatibilidade**

1	In vitro	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum			Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	----------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	--	---------------	--	---------------------	--

**Efeito anti-inflamatório**

4	In vivo	Grave <sup>c,f</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	132/132 (100.0%)	132/132 (100.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	---------	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	---------------	--	---------------------	--

**Regeneração da dentina**

Avaliação da certeza							N.º de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
N.º dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Hidróxido de cálcio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	In vivo	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	60/60 (100.0%)	60/60 (100.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	

**Efeito antimicrobiano**

1	In vivo	Grave <sup>d,f</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	25/25 (100.0%)	25/25 (100.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	---------	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------	--	---------------------	--

**Capacidade de selamento**

1	In vivo	Grave <sup>e,f</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	9/27 (33.3%)	9/27 (33.3%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	---------	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	---------------------	--

**Regeneração pulpar**

1	In vivo	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	16/80 (20.0%)	16/80 (20.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	---------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	---------------	--	---------------------	--

CI: Intervalo de confiança;

**Explicações**

- a. Viés de cegamento  
 b. Pequeno tamanho amostral (<200)  
 c. Viés de alocação  
 d. Viés de seleção  
 e. Viés de desempenho  
 f. Viés de detecção

**Pergunta:** Própolis comparado a MTA em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							N.º de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
N.º dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	MTA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Biocompatibilidade**

2	In vitro	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	2/2 (100.0%)	2/2 (100.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	----------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	---------------------	--

**Efeito anti-inflamatório**

1	In vitro	Grave <sup>c,d</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	1 paciente				⊕○○○ Muito baixa	
---	----------	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------	--	--	--	---------------------	--

**Regeneração da dentina**

1	In vivo	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	Dois cães				⊕○○○ Muito baixa	
---	---------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------	--	--	--	---------------------	--

**Regeneração pulpar**

1	In vivo	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	4/4 (100.0%)	4/4 (100.0%)	Não estimável		⊕○○○ Muito baixa	
---	---------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	---------------------	--

CI: Intervalo de confiança;

**Explicações**


- a. Viés de cegamento b. Pequeno tamanho amostral (<200) c. Viés de alocação d. Viés de detecção




**Pergunta:** Própolis comparado a Óxido de zinco em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Óxido de zinco	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Regeneração da dentina**

1	In vivo	Grave <sup>a,b</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	9/27 (33.3%)	9/27 (33.3%)	Não estimável			Muito baixa
---	---------	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	---	-------------

**Efeito anti-inflamatório**

1	In vivo	Grave <sup>a,b</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Nenhum	9/27 (33.3%)	9/27 (33.3%)	Não estimável			Muito baixa
---	---------	----------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	---	-------------

CI: Intervalo de confiança;


## Explicações

- a. Viés no processo de randomização  
 b. Viés no processo de cegamento  
 b. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis comparado a Sulfato férrico em Terapia pulpar

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Sulfato férrico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Biocompatibilidade**

1	In vitro	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	Não estimável			Muito baixa
---	----------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------	--	---	-------------

CI: Intervalo de confiança;

## Explicações


- a. Viés de cegamento  
 b. Pequeno tamanho amostral (<200)

**Pergunta:** Própolis comparado a Ácido ascórbico em Terapia pulpar

**Bibliografia:**

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Própolis	Sulfato férrico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Biocompatibilidade**

1	In vivo	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	6/18 (100.0%)	6/18 (100.0%)	Não estimável			Muito baixa
---	---------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	---------------	--	---	-------------

CI: Intervalo de confiança;

## Explicações

- a. Viés no processo de cegamento  
 b. Pequeno tamanho amostral (<200)

## ANEXO (A) – NORMAS DO PERIÓDICO



# JOURNAL OF ENDODONTICS

Official journal of the [American Association of Endodontists](#)

## AUTHOR INFORMATION PACK

### TABLE OF CONTENTS

●	Description	p.1
●	Abstracting and Indexing	p.1
●	Editorial Board	p.1
●	Guide for Authors	p.3



### DESCRIPTION

The *Journal of Endodontics*, the official journal of the [American Association of Endodontists](#), publishes scientific articles, case reports and comparison studies evaluating materials and methods of **pulp conservation** and **endodontic treatment**. Endodontists and general dentists can learn about new concepts in **root canal treatment** and the latest advances in techniques and instrumentation in the one journal that helps them keep pace with rapid changes in this field.

The *Journal of Endodontics* is ranked 13th out of 92 journals in the Dentistry, Oral Surgery & Medicine category on the 2021 Journal Citation Reports®, making it one of the essential publications for dental specialists.

## GUIDE FOR AUTHORS

---

### INTRODUCTION

The *Journal of Endodontics* is owned by the American Association of Endodontists. Submitted manuscripts must pertain to endodontics and may be original research (eg, clinical trials, basic science related to the biological aspects of endodontics, basic science related to endodontic techniques, case reports, or review articles related to the scientific or applied aspects of endodontics). Clinical studies using CONSORT methods (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>) or systematic reviews using meta-analyses are particularly encouraged. Authors of potential review articles are encouraged to first contact the Editor during their preliminary development via e-mail at [JEndodontics@UTHSCSA.edu](mailto:JEndodontics@UTHSCSA.edu). Manuscripts submitted for publication must be submitted solely to *JOE*. They must not be submitted for consideration elsewhere or be published elsewhere.

#### Disclaimer

The statements, opinions, and advertisements in the *Journal of Endodontics* are solely those of the individual authors, contributors, editors, or advertisers, as indicated. Those statements, opinions, and advertisements do not affect any endorsement by the American Association of Endodontists or its agents, authors, contributors, editors, or advertisers, or the publisher. Unless otherwise specified, the American Association of Endodontists and the publisher disclaim any and all responsibility or liability for such material.

#### Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

#### Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

*Manuscript:*

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print *Graphical Abstracts* / *Highlights files* (where applicable) *Supplemental files* (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spellchecked' and 'grammarchecked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the author has no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

### BEFORE YOU BEGIN

#### Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

#### Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the

[Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Research Council's [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

### **Declaration of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

### **Declaration of generative AI in scientific writing**

The below guidance only refers to the writing process, and not to the use of AI tools to analyse and draw insights from data as part of the research process.

Where authors use generative artificial intelligence (AI) and AI-assisted technologies in the writing process, authors should only use these technologies to improve readability and language. Applying the technology should be done with human oversight and control, and authors should carefully review and edit the result, as AI can generate authoritative-sounding output that can be incorrect, incomplete or biased. AI and AI-assisted technologies should not be listed as an author or co-author, or be cited as an author. Authorship implies responsibilities and tasks that can only be attributed to and performed by humans, as outlined in Elsevier's [AI policy for authors](#).

Authors should disclose in their manuscript the use of AI and AI-assisted technologies in the writing process by following the instructions below. A statement will appear in the published work. Please note that authors are ultimately responsible and accountable for the contents of the work.

### **Disclosure instructions**

Authors must disclose the use of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process by adding a statement at the end of their manuscript in the core manuscript file, before the References list. The statement should be placed in a new section entitled 'Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process'.

*Statement: During the preparation of this work the author(s) used [NAME TOOL/SERVICE] in order to [REASON]. After using this tool/service, the author(s) reviewed and edited the content as needed and take(s) full responsibility for the content of the publication.*

This declaration does not apply to the use of basic tools for checking grammar, spelling, references etc. If there is nothing to disclose, there is no need to add a statement.

### **Submission declaration and verification**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in

English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify compliance, your article may be checked by [Crossref Similarity Check](#) and other originality or duplicate checking software.

### **Use of inclusive language**

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptor that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

### **Reporting sex- and gender-based analyses**

#### **Reporting guidance**

For research involving or pertaining to humans, animals or eukaryotic cells, investigators should integrate sex and gender-based analyses (SGBA) into their research design according to funder/sponsor requirements and best practices within a field. Authors should address the sex and/or gender dimensions of their research in their article. In cases where they cannot, they should discuss this as a limitation to their research's generalizability. Importantly, authors should explicitly state what definitions of sex and/or gender they are applying to enhance the precision, rigor and reproducibility of their research and to avoid ambiguity or conflation of terms and the constructs to which they refer (see Definitions section below). Authors can refer to the [Sex and Gender Equity in Research \(SAGER\) guidelines](#) and the [SAGER guidelines checklist](#). These offer systematic approaches to these and editorial reviews of sex and gender information in study design, data analysis, outcome reporting and research interpretation—however, please note there is no single, universally agreed-upon set of guidelines for defining sex and gender.

#### **Definitions**

Sex generally refers to a set of biological attributes that are associated with physical and physiological features (e.g., chromosomal genotype, hormonal levels, internal and external anatomy). A binary sex categorization (male/female) is usually designated at birth ("sex assigned at birth"), most often based solely on the visible external anatomy of a newborn. Gender generally refers to socially constructed roles, behaviors, and identities of women, men and gender-diverse people that occur in a historical and cultural context and may vary across societies and over time. Gender influences how people view themselves and each other, how they behave and interact and how power is distributed in society. Sex and gender are often incorrectly portrayed as binary (female/male or woman/man) and unchanging whereas these constructs actually exist along a spectrum and include additional sex categorizations and gender identities such as people who are intersex/have differences of sex development (DSD) or identify as non-binary. Moreover, the terms "sex" and "gender" can be ambiguous—thus it is important for authors to define the manner in which they are used. In addition to this definition guidance and the SAGER guidelines, the [resources on this page](#) offer further insight around sex and gender in research studies.

### **Author contributions**

For transparency, we require corresponding authors to provide co-author contributions to the manuscript using the relevant CRediT roles. The CRediT taxonomy includes 14 different roles describing each contributor's specific contribution to the scholarly output. The roles are: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing—original draft; and Writing—review & editing. Note that not all roles may apply to every manuscript, and authors may have contributed through multiple roles. [More details and an example](#).

### **Changes to authorship**

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made **only before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

### **Reporting clinical trials**

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

### **Copyright**

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

### **Author rights**

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

### **Elsevier supports responsible sharing**

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

### **Role of the funding source**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

### **Open access**

The Journal of Endodontics supports Open Access. Following acceptance, authors have the option to make their article freely accessible for a fee of \$3,000. Please see the following link to learn more about open access options: <https://www.elsevier.com/about/open-science/open-access>.

### **Open access**

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

### *Language (usage and editing services)*

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's Author Services.

### **Submission**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

### *Submit your article*

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/JOE>.

## **PREPARATION**

### *General Points on Composition*

Authors are strongly encouraged to analyze their final draft with both software (eg, spelling and grammar programs) and colleagues who have expertise in English grammar. References listed at the end of this section provide a more extensive review of rules of English grammar and guidelines for writing a scientific article. Always remember that clarity is the most important feature of scientific writing. Scientific articles must be clear and precise in their content and concise in their delivery because their purpose is to inform the reader. The Editor reserves the right to edit all manuscripts or to reject those manuscripts that lack clarity or precision or that have unacceptable grammar or syntax. The following list represents common errors in manuscripts submitted to the Journal of Endodontics:

a. The paragraph is the ideal unit of organization. Paragraphs typically start with an introductory sentence that is followed by sentences that describe additional detail or examples. The last sentence of the paragraph provides conclusions and forms a transition to the next paragraph. Common problems include one-sentence paragraphs, sentences that do not develop the theme of the paragraph (see also section "c," below), or sentences with little to no transition within a paragraph.

b. Keep to the point. The subject of the sentence should support the subject of the paragraph. For example, the introduction of authors' names in a sentence changes the subject and lengthens the text. In a paragraph on sodium hypochlorite, the sentence, "In 1983, Langeland et al, reported that sodium hypochlorite acts as a lubricating factor during instrumentation and helps to flush debris from the root canals" can be edited to: "Sodium hypochlorite acts as a lubricant during instrumentation and as a vehicle for flushing the generated debris (Langeland et al, 1983)." In this example, the paragraph's subject is sodium hypochlorite and sentences should focus on this subject.

c. Sentences are stronger when written in the active voice, that is, the subject performs the action. Passive sentences are identified by the use of passive verbs such as "was," "were," "could," etc. For example: "Dexamethasone was found in this study to be a factor that was associated with reduced inflammation," can be edited to: "Our results demonstrated that dexamethasone reduced inflammation." Sentences written in indirect and active voice are generally more powerful and shorter than sentences written in the passive voice.

d. Reduce verbiage. Short sentences are easier to understand. The inclusion of unnecessary words is often associated with the use of a passive voice, a lack of focus, or run-on sentences. This is not to imply that all sentences need be short or even the same length. Indeed, variation in sentence structure and length often helps to maintain reader interest. However, make all words count. A more formal way of stating this point is that the use of subordinate clauses adds variety and information when constructing a paragraph. (This section was written deliberately with sentences of varying length to illustrate this point.)

e. Use parallel construction to express related ideas. For example, the sentence, "Formerly, endodontics was taught by hand instrumentation, while now rotary instrumentation is the common method," can be edited to "Formerly, endodontics was taught using hand instrumentation; now it is commonly taught using rotary instrumentation." The use of parallel construction in sentences simply means that similar ideas are expressed in similar ways, and this helps the reader recognize that the ideas are related.

f. Keep modifying phrases close to the word that they modify. This is a common problem in complex sentences that may confuse the reader. For example, the statement, “Accordingly, when conclusions are drawn from the results of this study, caution must be used,” can be edited to “Caution must be used when conclusions are drawn from the results of this study.”

g. To summarize these points, effective sentences are clear and precise, and often are short, simple and focused on one key point that supports the paragraph’s theme.

h. Authors should be aware that the JOE uses iThenticate, plagiarism detection software, to ensure originality and integrity of material published in the journal. The use of copied sentences, even when present within quotation marks, is highly discouraged. Instead, the information of the original research should be expressed by the new manuscript author’s own words, and a proper citation given at the end of the sentence. Plagiarism will not be tolerated and manuscripts will be rejected or papers withdrawn after publication based on unethical actions by the authors. In addition, authors may be sanctioned for future publication.

#### *Use of word processing software*

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor’s options to justify text or to hyphenate words. However, do use boldface, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also this section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the ‘spell-check’ and ‘grammar-check’ functions of your word processor.

#### *Essential title page information*

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors’ affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author’s name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a ‘Present address’ (or ‘Permanent address’) may be indicated as a footnote to that author’s name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

#### *Structured abstract*

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

#### *Abstract Headings*

Introduction, Methods, Results, Conclusions

#### *Keywords*

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, ‘and’, ‘of’). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.



### Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List the those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proofreading the article, etc.).

The authors deny any conflicts of interest related to this study.

### Original Research Article Guidelines

#### Title Page

The title describes the major emphasis of the paper. It must be as short as possible without loss of clarity. Avoid abbreviations in the title because this may lead to imprecise coding by electronic citation programs such as PubMed (eg, use sodium hypochlorite rather than NaOCl). The author list must conform to published standards on authorship (see authorship criteria in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals at [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Include the manuscript title; the names and affiliations of all authors; and the name, affiliation, and full mailing address (including e-mail) of the corresponding author. This author will be responsible for proofreading page proofs and ordering reprints when applicable. Also highlight the contribution of each author in the cover letter.

#### Abstract

The Abstract concisely describes the purpose of the study in 250 or fewer words. It must be organized into sections: Introduction, Methods, Results, and Conclusions. The hypothesis is described in the Abstract Introduction. The Abstract describes the new contributions made by this study. The Abstract word limitation and its wide distribution (eg, PubMed) make it challenging to write clearly. This section is written last by many authors. Write the abstract in past tense because the study has been completed. Provide 3-5 keywords.

#### Introduction

The introduction briefly reviews the pertinent literature in order to identify the gap in knowledge that the study is intended to address and the limitations of previous studies in the area. Clearly describe the purpose of the study, the tested hypothesis, and its scope. Many successful manuscripts require no more than a few paragraphs to accomplish these goals; therefore, do not perform extensive literature review or discuss the results of the study in this section.

#### Materials and Methods

The Materials and Methods section is intended to permit other investigators to repeat your experiments. There are 4 components to this section: (1) detailed description of the materials used and their components, (2) experimental design, (3) procedures employed, and (4) statistical tests used to analyze the results. Most manuscripts should cite prior studies that used similar methods and succinctly describe the essential aspects used in the present study. A "methods figure" will be rejected unless the procedure is novel and requires an illustration for comprehension. If the method is novel, then you must carefully describe the method and include validation experiments. If the study used a commercial product, the manuscript must either state that you followed manufacturer's protocol or specify any changes made to the protocol. If the study used an *in vitro* model to simulate a clinical outcome, describe either experiments made to validate the model or previous literature that proved the clinical relevance of the model. The statistical analysis section must describe which tests were used to analyze which dependent measures; *P* values must be specified. Additional details may include randomization scheme, stratification (if any), power analysis as a basis for sample size computation, dropouts from clinical trials, the effects of important confounding variables, and bivariate versus multivariate analysis.

#### Results

Only experimental results are appropriate in this section; do not include methods, discussion, or conclusions. Include only those data that are critical for the study, as defined by the aim(s). Do not include all available data without justification; any repetitive findings will be rejected from publication. All Figures, Charts, and Tables must be cited in the text in numerical order and include a brief description of the major findings. Consider using Supplemental Figures, Tables, or Video clips that will be published online. Supplemental material is often used to provide additional information or control experiments that support the results section (eg, microarray data).

#### Figures

There are 2 general types of figures: type 1 includes photographs, radiographs, or micrographs; type 2 includes graphs. *Type 1*: Include only essential figures and use composite figures containing several panels of photographs, if possible. Each panel must be clearly identified with a letter (eg, A, B, C),

and the parts must be defined in the figure legend. A figure that contains many panels counts as 1 figure. *Type 2: Graphs* (ie, line drawings including bar graphs) that plot a dependent measure (on the Y-axis) as a function of an independent measure (usually plotted on the X-axis). One example is a graph depicting pain scores over time. Use graphs when the overall trend of the results is more important than the exact numeric values of the results. A graph is a convenient way to report that an ibuprofen-treated group reported less pain than a placebo-treated group over the first 24 hours, but pain reported was the same for both groups over the next 96 hours. In this case, the trend of the results is the primary finding; the actual pain scores are not as critical as the relative differences between the NSAID and placebo groups.

#### *Tables*

Tables are appropriate when it is critical to present exact numeric values; however, not all results need to be placed in either a table or figure. Instead of a simple table, the results could state that there was no inhibition of growth from 0.001% - 0.03% NaOCl, and a 100% inhibition of growth from 0.03% - 3% NaOCl (N=5/group). If the results are not significant, then it is probably not necessary to include the results in either a table or a figure.

#### *Acknowledgments*

All authors must affirm that they have no financial affiliation (eg, employment, direct payment, stockholdings, retainers, consultantships, patent licensing arrangements, or honoraria), or involvement with any commercial organization with direct financial interest in the subject or materials discussed in this manuscript, nor have any such arrangement existed in the past 3 years. Disclose any potential conflict of interest. Append a paragraph to the manuscript that fully discloses any financial or other interest that poses a conflict. Disclose all sources and attribute all grants, contracts, or donations that funded the study. Specific wording: "The authors deny any conflicts of interest related to this study."

#### *References*

The reference style can be learned from reading past issues of *JOE*. References are numbered in order of citation. Please use superscripts at the end of a sentence or at the end of a clause that requires a literature citation. There are no limits in the number of references for review articles.

#### *Other Article Types and Guidelines*

Manuscripts submitted to *JOE* that are not Original Articles must fall into one of the following categories. Abstract limit: 250 words. Note that word limits, listed by type, do not include figure legends or References. If you are not sure whether your manuscript falls within one of the categories listed or if you would like to request pre-approval to submit additional figures, contact the Editor at [JEndodontics@uthscsa.edu](mailto:JEndodontics@uthscsa.edu).

#### *CONSORT Randomized Clinical Trial*

Must strictly adhere to the Consolidated Standards of Reporting Trials—CONSORT—minimum guidelines for publication of randomized clinical trials (<http://www.consort-statement.org>). Word limit: 3500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

#### *Review Article*

Either narrative articles or systematic reviews/meta-analyses. Case Report/Clinical Techniques articles, even when they include an extensive review of the literature, are categorized as Case Report/Clinical Techniques. Word limit: 3500. Headings: Abstract, Introduction, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

#### *Clinical Research*

Prospective or retrospective studies of patients or patient records, research on biopsies excluding the use of human teeth for technique studies. Word limit: 3500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

#### *Basic Research—Biology*

Animal or culture studies of biological research on physiology, development, stem cell differentiation, inflammation, or pathology. Primary focus is on biology. Word limit: 2500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

*Basic Research—Technology*

Focus primarily on research related to techniques and materials used, or on potential clinical use, in endodontics. Word limit: 2500. Headings: Abstract, Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 3. Maximum number of tables: 3.

*Case Report/Clinical Techniques*

Reports of an unusual clinical case or use of a cutting edge technology in a clinical case. Word limit: 2500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

*Formatting of funding sources*

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

*Units*

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give the equivalent in SI.

*Artwork Electronic artwork**work General points*

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

**You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

*Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the image to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, half-tones, and line/half-tone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (half-tones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

**Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

### *Color artwork*

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

### *Figure captions*

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustration itself to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

### *Tables*

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

### *References*

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not allowed in the reference list, but they may be mentioned in the text. Citation of a reference as "in press" implies that the item has been accepted for publication.

### *Reference links*

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow you to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, Crossref and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

ADOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambew B., Franke M. (2003). A seismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

### *Web References*

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references are included in the reference list.

### *Data references*

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

### *Preprint references*

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

### *References in a special issue*

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

### Referencemanagementsoftware

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different referencemanagementsoftware.](#)

### Referencestyle

*Text:* Indicate references by Arabic numerals in parentheses, numbered in the order in which they appear in the text. *List:* Number the references in the list in the order in which they appear in the text. List 3 authors then et al.

#### Examples:

Journal article:

1. Vander Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun*. 2010;163:51–59.

Book:

2. Strunk W Jr, White EB. *The Elements of Style*, 4th ed. New York: Longman; 2000. Chapter in an edited book:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, eds. *Introduction to the Electronic Age*. New York: E-Publishing; 2009:281–304.

### Journal abbreviation source

Journal names are abbreviated according to [Index Medicus](#).

### Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

### Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

### Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings, which may also include software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and referencelist. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data page](#).

#### *Data linking*

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives the m a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submissions system. For more information, visit the [database linking page](#).

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

#### *Mendeley Data*

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. Before submitting your article, you can deposit the relevant datasets to *Mendeley Data*. Please include the DOI of the deposited dataset(s) in your main manuscript file. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

#### *Data statement*

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

## **AFTER ACCEPTANCE**

### *Proofs*

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to the Journal Manager at Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately – please let us have all your corrections within 48 hours. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proof reading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

### *Offprints*

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

### **AUTHOR INQUIRIES**

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from [Frequently Asked Questions](#) to [ways to get in touch](#).

You can also [check the status of your submitted article](#) or [find out when your accepted article will be published](#).

©Copyright 2018 Elsevier | <https://www.e>