

**REVASCULARIZAÇÃO PULPAR: UMA NOVA FORMA DE FAZER
ENDODONTIA - UMA REVISÃO DE LITERATURA
PULPAL REVASCULARIZATION: A NEW WAY TO DO ENDODONTICS - A
LITERATURE REVIEW**

Renata Karine de Andrade Silva¹

Maria Kaline Romeiro Teodoro²

RESUMO

A endodontia regenerativa faz uso de procedimentos biológicos para cessar o processo da doença, prevenir sua recorrência, enquanto favorece a reparação ou a substituição das estruturas danificadas do complexo polpa-dentina. O presente estudo objetivou analisar e comparar os protocolos de revascularização endodôntica através de uma revisão de literatura, a fim de verificar quais são os protocolos atuais mais utilizados. Foram analisados os protocolos de regeneração endodôntica utilizados e organizados gráficos com as porcentagens em relação a, tipos de experimento utilizados, tipos solução para descontaminação, tipos de medicamentos intracanal, e se foi realizado estímulo ao sangramento. A estratégia de busca foi realizada pelo portal PubMed no período de 1961 a 2021. A partir dos casos clínicos, estudos clínicos e séries de casos consultados, pôde-se concluir que a revascularização realizada sob os protocolos atuais deve ser considerada como valiosas, eficazes e replicáveis. Foram evidenciados resultados clínicos e radiográficos bem-sucedidos devido a maioria dos casos relatam um ganho significativo na largura e comprimento de raiz.

Palavras-chave: Revitalização pulpar endodôntica. Regeneração pulpar endodôntica. Revascularização pulpar.

ABSTRACT

Regenerative endodontics makes use of biological procedures to stop the disease process, prevent its recurrence, while favoring the repair or replacement of damaged structures of the pulp-dentin complex. The present study aimed to analyze and compare endodontic

¹Graduanda em odontologia; UNIFACOL; renatakarine.silva@unifacol.edu.br

²Doutora do núcleo em odontologia; UNIFACOL; maria.teodoro@unifacol.edu.br

revascularization protocols through a literature review, in order to verify which are the most commonly used current protocols. The protocols for endodontic regeneration used were analyzed and graphs were organized with the percentages in relation to, type of experiment used, types of decontamination solution, types of intracanal medications, and whether bleeding stimulation was performed. The search strategy was conducted on the PubMed portal from 2010 to 2021. From the clinical cases, clinical studies and case series consulted, it could be concluded that revascularization performed under the current protocols should be considered valuable, effective and replicable. Successful clinical and radiographic results were evidenced due to most cases reporting a significant gain in root width and length.

Key words: Endodontic pulpal revitalization. Endodontic pulp regeneration. Pulpal revascularization.

1 INTRODUÇÃO

A necrose pulpar de um dente imaturo como resultado de uma cárie ou trauma poderia impedir o desenvolvimento normal da raiz, deixando o dente com uma raiz de paredes delgadas e ápices abertos. A ausência de uma constrição apical faz o tratamento do canal radicular problemático por causa da dificuldade de se obter uma vedação com os métodos convencionais de obturação. A presença de paredes finas no canal radicular o torna suscetível a fraturas (CHEN; SANCHO; SHETH, 2015)

O suprimento vascular da polpa dental ocorre devido à presença de arteríolas e vênulas que entram e saem na cavidade pulpar acompanhadas de feixes de nervos, através dos forames e ramificações apicais. Na polpa dental, uma mistura de células é identificada como: células semelhantes a fibroblastos, células implicadas na resposta imune (linfócitos, macrófagos, células dentríticas), células neurais, células vasculares e perivasculares e células mesenquimais indiferenciadas. Algumas destas células mantêm a capacidade de se diferenciar e participar do processo de reparação das estruturas dentais. A resposta da polpa dental, entre outros fatores, é especialmente dependente do suprimento sanguíneo (DE DEUS, 1992).

Quando o dente é acometido por lesões de rápida progressão (cárie aguda ou trauma dental) que proporcionam a destruição dos odontoblastos há uma sinalização para que as

células-tronco migrem para o sítio da injúria, se diferenciem em células semelhantes aodontoblastos para que possam secretar nova dentina e desta forma, impedir a progressão do agente agressor. Entretanto, este processo não se dá de forma espontânea; é necessária a aplicação de materiais sintéticos que estimulem este evento biológico - terapias vitais da polpa (BJORNDAL; MJOR, 2001).

Um ápice aberto é normalmente encontrado em uma raiz de um dente imaturo em desenvolvimento, ausência de células pulpares ou de doença periapical, é normal. Nos seres humanos, o fechamento apical ocorre cerca de três anos após a erupção do dente. Quando as células pulpares sofrem alterações patológicas antes do desenvolvimento completo da raiz a formação de dentina cessa e o crescimento da raiz é interrompido. O estado pulpar e o grau de desenvolvimento da raiz são os principais fatores no planejamento do tratamento para os dentes que requerem cuidados (TORABINEJAD & TURMAN, 2011).

Dentes imaturos que têm ápices abertos e frequentemente divergentes inviabilizam a completa limpeza e obturação com técnicas e materiais tradicionais. Além disso, devido às suas paredes dentinárias finas, estes dentes são susceptíveis a fratura subsequente após o tratamento. Dentes com polpas necróticas e ápices imaturos apresentam-se como um desafio especial para os dentistas durante a obturação (TORABINEJAD & TURMAN, 2011).

As abordagens tradicionais utilizam a apicificação como técnica de barreira apical no tratamento de dentes imaturos necrosados, com trióxido de mineral agregado (MTA) ou hidróxido de cálcio. Geralmente nesses dentes o desenvolvimento das raízes não está completo, fazendo com que elas permaneçam finas e frágeis com um maior risco à fratura e conseqüentemente a uma futura perda do dente. Já os procedimentos de endodontia regenerativa permitem não só uma resolução da dor, inflamação e lesões periapicais, mas também a formação de um tecido imunocompetente dentro do canal radicular. Esse é capaz de reconstituir a estrutura biológica original e função da polpa dentária e, assim, levar a um aumento no comprimento da raiz, espessura e força das paredes de dentina anteriormente finas, predispostas a fratura (GALLER, 2016a).

A revascularização baseia-se na teoria de que a ausência de bactérias, somada a presença de um arcabouço tridimensional adequado e de células mesenquimais dentro do espaço do canal radicular e a reparação de tecidos pode ocorrer em dentes desvitalizados. (BEZGIN & SONMEZ, 2015) De acordo com Murray *et al.*, (2007), revascularização é um

processo tecnicamente simples, de baixo custo e que é adequado utilizando instrumentos e medicamentos atualmente disponíveis.

Além disso, estudos retrospectivos por Jeeruphanet *al.*, (2012), mostraram uma taxa de sobrevivência mais elevada com endodontia regenerativa quando comparado a casos de apexificação, tanto com o MTA como com o hidróxido de cálcio.

Até agora, estas são aplicáveis em pacientes jovens em dentes com ápices imaturos após necrose pulpar e também em presença de lesões perirradiculares. Outro fator importante para escolha do procedimento é adesão e cooperação do paciente. Um estado de saúde comprometida ou alergias a medicamentos e os agentes utilizados durante o processo precisa ser investigado antes do tratamento (GALLER, 2016a). Já que atualmente diferentes protocolos são propostos na literatura, até o momento não há nenhum estudo que avalie os protocolos disponíveis e os seus resultados.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito dos protocolos de revascularização endodôntica a fim de verificar quais são os protocolos atuais mais utilizados, para que eles sejam replicados na clínica com mais segurança.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BASES BIOLÓGICA PARA A REVASCULARIZAÇÃO DO CANAL RADICULAR

O desenvolvimento da engenharia de tecidos é um campo crescente e tem tido grande progressão nos últimos anos. A capacidade de regenerar tecidos naturais e criar novos tecidos é o objetivo do emergente no campo da engenharia de tecidos (GEISLER, 2012). A endodontia regenerativa é uma abordagem alternativa de tratamento que se baseia nos princípios da medicina regenerativa. De acordo com diversos estudos, a geração de um tecido requer três elementos principais que são: células-tronco, fator de crescimento e arcabouços (GEISLER, 2012, NAMOUR & THEYS, 2014, ALRAHABI & ALI, 2014).

Uma célula-tronco é geralmente definida como uma "célula que tem a capacidade de se dividir e produzir células descendentes que diferenciam –se em vários outros tipos de células ou tecidos continuamente." O segundo ingrediente essencial da engenharia de tecidos

é o fator de crescimento. Os fatores de crescimento são proteínas que se ligam a receptores na célula e atuam como sinais que induzem a proliferação e / ou diferenciação celular. O último elemento de engenharia de tecidos é o arcabouço. O arcabouço fornece um microambiente tridimensional para as células estaminais e promove o crescimento e diferenciação (MORADI, 2016).

Em relação à prática diária, é imperativo manter o máximo possível a vitalidade das células-tronco a partir do elemento dental e induzir sua diferenciação (NAMOUR &THEYS, 2014).

2.1.1 MECANISMO DE REVASCULARIZAÇÃO DO CANAL RADICULAR

Existem diferentes explicações para o mecanismo de revascularização. A primeira delas é a possibilidade de existir células da polpa vital restantes na zona apical da raiz, estas células proliferam e diferenciam-se em odontoblastos. Em adição à organização de células da bainha epitelial de Hertwig, que resistem à destruição, estes novos odontoblastos vão formar nova dentina e fechar o ápice (ALRAHABI & ALI, 2014).

A segunda explicação da maturação apical após a revascularização do canal da raiz é a disponibilidade de células estaminais multipotentes da polpa dentária em dentes permanentes. Estas células são profusamente presentes em dentes com ápices com o desenvolvimento incompleto, podendo estar presentes nas paredes dentinárias apicais e diferenciando-se em odontoblastos e conseqüentemente formando dentina (GRONTHOS *et al.*, 2000).

O terceiro mecanismo possível que pode explicar a revascularização do canal radicular é a presença de células estaminais no ligamento periodontal. Estas células proliferam e formam tecidos duros na zona apical. E por fim, o último mecanismo de revascularização do canal da raiz são os fatores de crescimento que estão presente em abundância em coágulos de sangue e têm efeitos importantes como será mencionado adiante (GRONTHOS *et al.*, 2000;ALRAHABI & ALI, 2014).

2.2 TERMINOLOGIA

Com um grande leque de publicações relacionadas a esta nova metodologia surgiram também várias designações que trouxeram alguns conflitos, a respeito da terminologia ideal para descrever a formação e o aparecimento de novos tecidos no espaço intracanal, entre eles podemos ressaltar os termos revascularização, revitalização, regeneração e reparação.

O termo revascularização surgiu a partir da literatura de traumatologia dentária, com base no conhecimento de que o fornecimento de sangue em dentes com a formação de raízes incompleta poderia ser reestabelecido após autotransplante ou reimplante de dentes avulsionados e quando a formação da raiz é possível. No entanto, o termo é impreciso e considera apenas um aspecto do tecido recém-formado (GALLER, 2016a).

Apesar disto, este termo está bem estabelecido na literatura endodôntica e relaciona-se com o restabelecimento da vascularização no espaço de polpa após lesões traumáticas que cortam o fornecimento de sangue para a polpa de dentes imaturos (ANDREASEN, 1994; LIN &KAHLER, 2017).

Revitalização tem sido sugerida por Law, 2013, como tecido vital não específico pois há um crescimento interno de tecido que pode não parecer com o tecido perdido original. Huang e Lin em 2008 afirmam que o uso do termo revascularização deve ser para os dentes autotransplantados e o termo revitalização para casos relacionados com infecções.

Por outro lado, na Endodontia regenerativa significa que uma maior maturação da raiz resulta em um restabelecimento do complexo polpa dentina. Estudos histológicos tanto em animais e dentes extraídos a partir de pacientes que tinham recebido procedimentos endodontia regenerativos fornecem evidência de que apesar do tecido formado no interior do canal radicular sejam elementos do tecido pulpar (fibroblastos, tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, de colágeno), outros tipos de células estão em falta (odontoblastos), assim como tipos de células não-alvo podem estar presentes, tais como osteoblastos e cemento (DA SILVA *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2010; MARTIN *et al.*, 2013). E isso justifica em vez de regeneração o uso do termo reparação que é definida como a formação de tecido com uma perda (parcial) da função do tecido original.

2.3 PREPARO BIOMECÂNICO

Segundo a Associação Americana de Endodontia, a desinfecção do canal radicular em procedimentos endodônticos regenerativos deve ser conseguida utilizando apenas soluções irrigantes e medicamentos intracanal. (FEIGIN & SHOPE, 2017) a instrumentação mecânica é contraindicada devido às paredes finas existentes, o que pode aumentar ainda mais o risco de fratura da raiz (ANDREASEN & BAKLAND, 2012).

A maioria dos autores concordam em defender nenhum procedimento de instrumentação, pois a utilização de um instrumento no canal radicular não só poderia aumentar a fragilidade de paredes de dentina como também danificariam as células-tronco presentes na zona apical destas paredes. As células-tronco contêm fator de crescimento necessário para formação da dentina radicular. O fator de crescimento e outras células essenciais para o processo de regeneração podem ser eliminados por instrumentação (ZHANG & YELICK, 2010; NOSRAT, ASGARY, SEIFI, 2011).

Por outro lado, atualmente se tornou discutível se os protocolos vigentes de regeneração endodôntica onde a desinfecção do canal radicular não carece de debridamento mecânico de biofilme sobre as paredes do canal radicular é capaz de eliminar eficazmente a maioria das bactérias intracanal. Em 2014, Linet *et al.*, investigando os principais motivos das falhas em procedimentos de regeneração pulpar, observou que as bactérias estavam presentes principalmente na região apical e não na área coronal do canal. Afirma-se que o protocolo de desinfecção do canal radicular de procedimentos de regeneração foi capaz de eliminar a maior parte das bactérias na área coronal, mas não na zona apical do canal radicular contaminado.

Com isso nota-se que o debridamento mecânico desempenha um papel importante no tratamento de canal. Tem sido demonstrado que a mínima instrumentação mecânica em conjunto com irrigação salina sozinhos são capazes de reduzir significativamente o número de bactérias em canais radiculares infectados (LIN *et al.*, 2014). Os autores concluíram com base nas descobertas histobacteriológicas que podem ser necessários algum grau de debridamento mecânico para interromper biofilme sobre as paredes do canal para que continue a ocorrer maturação de raiz (LIN & KAHLER, 2017).

2.4 DESINFECÇÃO

A desinfecção química do sistema de canais radiculares não é unicamente dependente dos efeitos bactericidas e/ ou bacteriostáticas as propriedades dos agentes sejam eles irrigantes ou medicamentos não deve danificar a sobrevivência e a capacidade proliferativa de células-tronco do paciente (LIN & KAHLER,2017).

Eliminação microbiana é de suma importância em qualquer procedimento endodôntico. No entanto, em um procedimento de regeneração endodôntica, a desinfecção define o palco para um ambiente propício para as células-tronco a partir dos tecidos periapicais, tais como a papila apical e do ligamento periodontal, elas são recrutadas para o sistema de canais radiculares e acredita-se que são elas que medeiam os processos regenerativos. E como já é sabido uma variedade de fatores afetam a sobrevivência e diferenciação celular, por isso é fundamental prestar muita atenção aos materiais exógenos que são introduzidos no sistema de canais para desinfecção de biofilmes preexistentes (DIOGENES & RUPARE, 2017).

Os desinfetantes químicos comumente utilizados incluem soluções irrigantes, tais como hipoclorito de sódio (NaOCl), ácido etileno-diamina tetra-acético (EDTA), e clorexidina (CHX), e medicamentos intracanaís, tais como pasta de triantibiótica(PTA), pasta de antibiótico duplo (PDA), ou hidróxido de cálcio (Ca (OH)₂), entre outros.

2.4.1 SOLUÇÕES QUÍMICAS AUXILIARES

Irigadores desempenham um papel de desinfecção primária. Ao considerar o tipo de irrigante utilizado para a desinfecção do canal, é importante equilibrar a necessidade de eliminar as bactérias com a necessidade de manter a vitalidade de células estaminais (LAW, 2013). Eles devem ter uma ação bactericida e efeito bacteriostático, tendo um efeito citotóxico mínimo sobre células-tronco e fibroblastos para permitir a sua sobrevivência e capacidade de proliferar (NAMOUR & THEYS, 2014).

2.4.1.1 HIPOCLORITO DE SÓDIO (NaOCl)

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é, talvez, a mais potente agente antimicrobiano da endodontia, a boa aceitação desta solução para irrigação deve-se as suas excelentes propriedades como: capacidade de dissolver tecidos orgânicos, ser antimicrobiana, possuir pH alcalino, promover o clareamento, ser desodorizante e ter baixa tensão superficial. (SHIH *et al.*, 1970; GROSSMAN, 1943). A inibição das reações enzimáticas dentro da célula e a desnaturação de proteínas desempenham um papel importante na morte bacteriana (CHANDRA *et al.*, 2010).

A sua recomendação como o principal irrigante endodôntico se dar devido à sua capacidade para dissolver a matéria orgânica em conjunto com o seu agente antimicrobiano de largo espectro. O NaOCl é comercialmente disponível na forma de soluções aquosas com concentrações variando de 1 % a 15 % e com um pH alcalino, com valores em cerca de 11, entre outros sais, que também contêm sais de hidróxido de sódio, a fim de aumentar a sua estabilidade, e que pode conter agentes tensoativos, bem como outros componentes que não são sempre divulgados pelo fabricante (ROSSI-FEDELE *et al.*, 2012).

2.4.1.2 CLOREXIDINA (CHX)

A clorexidina (CHX), uma bisguanida, é estável como um sal, embora dissocia-se em água a um pH fisiológico, libertando o componente CHX. É frequentemente usado em concentrações entre 0,2% e 2% e exibe uma atividade antimicrobiana ótima a um pH de 5,5 a 7,0, dependendo do agente de tamponamento utilizado e o organismo em estudo. A preparação mais comum é o gluconato de clorexidina. Tem sido recomendado que a CHX possa ser usada como uma alternativa ou um irrigante de complemento no canal por causa de suas qualidades antimicrobianas (ROSSI-FEDELE *et al.*, 2012).

O uso de digluconato de clorexidina após NaOCl foi realizada em alguns relatos de casos (BANCHS & TROPE, 2004; SHIN *et al.*, 2009; PETRINO *et al.*, 2010; GALLER, 2016a) por ter boa ação sobre candida e bactérias gram +, e pela substantividade. Com esse efeito, as suas moléculas carregadas positivamente conferem propriedade de ser adsorvido

pelas paredes de dentina e, assim, permitir a liberação de clorexidina por, pelo menos, duas a doze semanas, impedindo a reinfecção do canal radicular durante este período (ROSENTHAL, 2014). Apesar desta vantagem, com base no trabalho de Trevino *et al.*, 2011, a clorexidina é conhecida por ser citotóxica para as células estaminais e pela formação de produtos químicos tóxicos com a interação com hipoclorito de sódio, que são difíceis de evitar.

2.4.1.3 ETILENO-DIAMINA TETRA-ACÉTICO - EDTA

O etileno-diamina tetra-acético (EDTA) é um ácido poliprótico, cujos sais de sódio são agentes orgânicos não coloidais que podem formar quelatos com os íons metálicos não iônicos. As soluções são normalmente utilizadas em concentrações entre 10 % e 17 %, e o seu pH é modificado a partir do seu valor original de 4 para valores entre 7 e 8 para aumentar sua capacidade quelante. Como já é conhecido entre os agentes quelantes atua para desmineralizar a dentina e expor a matriz de dentina, por conseguinte atua para libertar fatores de crescimento a partir da matriz de dentina (YAMAUCHI *et al.*, 2011; GALLER *et al.*, 2015; GALLER *et al.*, 2016). O condicionado de dentina promove a adesão, migração e diferenciação de células estaminais no sentido da polpa dentária ou na dentina. A exposição da matriz de dentina por EDTA também pareceu aumentar a aderência do tecido mineralizado recém-formada para as paredes da raiz (LIN & KAHLER, 2017).

Essa solução é também um vedante que maximiza efeitos bacteriostáticos e bactericidas de agentes diferentes. Seu efeito quelante permitiria a liberação de fatores de crescimento presos na dentina durante dentinogênese. Que estimulam a proliferação de células-tronco (BEGUE-KIRN *et al.*, 1992; TOMSON *et al.*, 2007). Portanto, uma lavagem final com EDTA antes da criação de um coágulo de sangue é aconselhável (GALLER *et al.*, 2015; GALLER *et al.*, 2016).

2.4.1.4 PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO

Em 1943, Grossman sugeriu o uso repetido de pequenas quantidades (0,5 ml) de hipoclorito de sódio alternadamente com peróxido de hidrogênio a 3 %. A utilização desta

combinação de irrigantes foi acreditado para oferecer a vantagem adicional de efervescência. A liberação de oxigênio nascente causada pela reação química dos dois irrigantes, teoricamente, auxilia forçando detritos para fora do sistema de canais. O uso de um irrigante, ou combinação de irrigantes que produzirão máximo debridamento, sem pós-operatório desconfortável ou atraso na cura periapical (SVEC & HARRISON, 1977).

2.4.2 MEDICAÇÕES INTRACANAL

Dentre os fatores de sucesso da regeneração pulpar é importante a eliminação de microrganismos. Assim, além de soluções irrigantes, a medicação intracanal apresenta um papel fundamental na sanificação dos canais radiculares. Estes são utilizados como agentes antibacterianos para eliminar bactérias residuais de um canal radicular após sua instrumentação e irrigação.

Em 1996, Hoshino *et al.*, recomendaram uma pasta triantibiótica, que foi composta de ciprofloxacina, metronidazol, e a minociclina, pra desinfectar o canal, e este medicamento pode ser utilizado de forma eficaz no tratamento de endodontia regenerativa. Por outro lado, em 2009, Chuehet *et al.*, relataram que a desinfecção completa do canal e a regeneração pode ser conseguido através da utilização de hidróxido de cálcio por si só. Nesse mesmo ano Bose *et al.*, analisaram casos de tratamento endodôntico regenerativos realizados em todo o mundo. E concluíram que processos de regeneração endodônticas com a pasta de antibiótico triplo ou hidróxido de cálcio, produziam significativamente maiores aumentos no comprimento de raiz e largura, em comparação com o grupo de controle e que não houve diferenças significativas no comprimento de raiz entre os grupos de medicamentos. Em termos de mudanças na largura de raiz, a pasta de antibiótico triplo produzido significativamente maiores aumentos na espessura da parede da dentina em comparação com os outros grupos de medicamento (LEE BN *et al.*, 2015).

Nos últimos 5 anos a maioria dos estudos de caso regeneração pulpar fazem uso tanto da combinação destes três antibióticos que é chamado pasta triantibiótica (PTA) e tem sido amplamente utilizado para terapias de regeneração com sucesso quanto do hidróxido de cálcio como um medicamento intracanal. Ambos os medicamentos se mostram eficazes na desinfecção (GALLER, 2016a).

2.4.2.1 PASTAS TRIANTIBIÓTICA

O primeiro protocolo clínico relatado usando antibióticos como medicamento intracanal nos processos de regeneração pulpar (IWAYA *et al.*, 2001) utilizaram uma dupla pasta antibiótico (PDA) contendo ciprofloxacina e metronidazol. Subsequentemente, uma pasta de antibiótico triplo (PTA) contendo ciprofloxacina, metronidazol e um terceiro antibiótico, tais como minociclina (BANCHS & TROPO, 2004; PETRINO *et al.*, 2008; REYNOLDS *et al.*, 2009, TORABINEJAD & TURMAN, 2011; MARTIN *et al.*, 2013; BECERRA *et al.*, 2014), cefaclor (THIBODEAU & TROPO, 2007; KIM *et al.*, 2012; BEZGIN *et al.*, 2015), clindamicina (KAHLER *et al.*, 2014) ou amoxicilina (BEZGIN *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2015; FOUAD, 2017) foi usado como um medicamento intracanal (MONTERO-MIRALLES *et al.*, 2018). Bactérias aeróbias e anaeróbias causam infecção dos canais radiculares, e, portanto, é difícil para desinfetar os canais eficazmente com apenas um tipo de antibiótico. Portanto, Hoshino e Sato (1996) recomendam uma combinação de três antibióticos incluindo ciprofloxacina, metronidazol, minociclina.

A pasta é composta de 400mg de metronidazol, de 250mg de ciprofloxacina e 50mg de minociclina, manipulada em propilenoglicol, veículo para alcançar uma consistência cremosa, sendo introduzida através da utilização de uma broca espiral Lentulo, seringa ou limas endodônticas (SOARES & BITTENCOURT, 2016).

2.4.2.2 HIDRÓXIDO DE CÁLCIO

Estudos recentes mostraram que o Hidróxido de Cálcio poderia estimular proliferação de células estaminais a partir da papila apical e não ter nenhum efeito prejudicial (MARÃO, 2010). Uma das principais propriedades do hidróxido de cálcio é a sua atividade antimicrobiana, que ocorre devido ao seu pH alcalino, e está relacionada à dissociação iônica em íons hidroxila e íons cálcio. Essa liberação de íons hidroxila altera as propriedades da membrana citoplasmática bacteriana, prejudicando as funções vitais como metabolismo, crescimento e divisão celular (LAVÔR, 2017).

Por outro lado, foram levantadas questões que o contato direto com este medicamento altamente alcalino vai limitar a possibilidade de aumentar a espessura da parede do canal da raiz na superfície da dentina. Chuehet *et al.*, 2009, mostrou uma elevada taxa de progressiva calcificação do espaço do canal radicular em dentes medicados com Ca (OH)₂, sugerindo que o desenvolvimento das raízes induzidas pela endodontia regenerativa não segue um padrão natural. Por esta razão, se a pasta de Ca (OH)₂ é utilizada, a colocação deve ser limitada a metade coronal do canal da raiz, a fim de permitir o espessamento das paredes do canal (BEZGIN *et al.*, 2015).

2.5 MÉTODOS PARA ATIVAÇÃO DAS CÉLULAS INDIFERENCIADAS

Após a desinfecção do canal e a resolução dos sintomas, os próximos passos se baseiam em induzir a revascularização do canal, existem 3 principais métodos para que isso ocorra, o primeiro e mais utilizado é através da formação do coágulo sanguíneo no interior do canal, provocado por uma hemorragia no ápice do mesmo, este sangramento em procedimentos regenerativos desencadeia um acúmulo significativo das células-tronco indiferenciadas dentro do espaço do canal (LOVELACE *et al.*, 2011) essas células vão conduzir o processo de formação de um tecido novo e diferenciam-se para gerar nova dentina e aumentar o comprimento, espessura e o fechamento do ápice de raízes (LIN & KAHLER, 2017).

A segunda opção é o uso de plasma rico em plaquetas (PRP), é uma inovação recente em odontologia para técnicas regenerativas. Os fatores de crescimento derivados de plaquetas vão iniciar a cura de tecido conjuntivo, a regeneração óssea, e reparação; promover o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos; e estimular o processo de cicatrização de feridas. PRP é autólogo, pode ser disponibilizado num ambiente odontológico, é rico em fatores de crescimento, forma uma matriz tridimensional, e se degrada ao longo do tempo; assim, ela satisfaz muitos requisitos de um andaime para endodontia regenerativa (AMINA *et al.*, 2016).

E por último a plaquetarica em fibrina (PRF) que é um material regenerativo. Ela pertence a uma nova geração de concentrados de plaquetas, que é na forma de um gel de plaquetas. É feita a partir de sangue autólogo assim como o PRP e é usada para fornecer fatores de crescimento em concentração elevada para o local de um defeito do osso, que

oferecem várias vantagens incluindo a promoção da cicatrização de feridas, o crescimento de osso, de maturação, a estabilização do enxerto, ferida de vedação, e a hemóstase (KARUNAKAR *et al.*, 2018).

3METODOLOGIA

Foi realizada uma busca eletrônica por artigos publicados entre 1961 a 2021 utilizando o banco de dados PubMed, com os seguintes descritores: ‘pulprevitalization’, ‘pulprevitalizationendodontics’, ‘pulpregenerateendodontics’, ‘pulprevascularization’, ‘pulprevascularizationendodontics’, ‘Pulpregenerationendodontics’. Foram selecionados todos os casos clínicos, estudos clínicos e séries de casos conduzidos em seres humanos e animais, ‘in vitro’ e ‘in vivo’, com períodos de acompanhamento publicados. A pesquisa foi restrita a artigos publicados em Inglês. Além disso, em todos os artigos foram analisados os protocolos de regeneração endodôntica utilizados e organizados em uma tabela, incluindo o autor e ano de publicação, tipo de experimento, solução para descontaminação, tipo de medicamento intracanal, e o estímulo ao sangramento. Foram descartados artigos que apesar de casos clínicos não se enquadravam nesse critério.

4RESULTADOS

A tabela 1 apresenta informações sobre o autor e o respectivo ano de publicação, tipo de experimento, solução para descontaminação, tipo de medicamento intracanal, e o estímulo ou não ao sangramento.

Tabela 1 Resumo dos protocolos de regeneração pulpar.

<i>AUTORES</i>	<i>Tipo de experimento</i>	<i>Descontaminação</i>	<i>Medicação</i>	<i>Estímulo ao sangramento</i>
<i>Ostby, 1961</i>	Estudo em cães	Solução de formaldeído a 4%,	Pasta a base de iodofórmio	SIM

		EDTAC		
<i>Ostby, 1971</i>	Estudo Clínico	Solução de formaldeído a 4%, EDTAC	Pasta a base de iodofórmio	SIM
<i>Iwaya et al., 2001</i>	Relato de caso	NaOCl a 5%	Metronidazol, Ciprofloxacina	NÃO
<i>Banchs&Trope, 2004</i>	Relato de Caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Windley et al., 2005</i>	Estudo em cães	NaOCl, solução salina, Na ₂ S ₂ O ₃ a 5%	PTA	NÃO
<i>Trope et al., 2006</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Thibodeau et al., 2007</i>	Estudo em cães	NaOCl a 1,25%	PTA	SIM
<i>Thibodeau&Trope, 2007</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,25%	PTA (cefaclor)	SIM
<i>Shah et al., 2008</i>	Estudo clínico	NaOCl a 2,5%	Formocresol	NÃO
<i>Cotti et al., 2008</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ca (OH) ₂	SIM
<i>Bose et al., 2009</i>	Estudo clínico	NaOCl	Ca (OH) ₂ / PTA / Formocresol	NÃO
<i>Chueh et al., 2009</i>	Estudo clínico	NaOCl a 2,5%	Ca (OH) ₂	SIM
<i>Ding et al., 2009</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Reynolds et al., 2009</i>	Relato de caso	NaOCl a 6%	PTA	SIM
<i>Shin et al., 2009</i>	Relato de caso	NaOCl a 6% + CHX	Ausente	NÃO
<i>Thibodeau, 2009</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,25%	PTA (cefaclor)	SIM
<i>Kim et al., 2010</i>	Relato de caso	NaOCl a 3%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Petrino et al., 2010</i>	Estudo clínico	NaOCl a 5,25%	Ca (OH) ₂ /TAP / Formocresol	SIM
<i>Silva et al., 2010</i>	Estudo em cães	NaOCl a 2,5%	PTA/ Ausente	SIM
<i>Thompson &Kahler, 2010</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	PTA	SIM
<i>Wang et al., 2010</i>	Estudo em cães	NaOCl a 1,25%	PTA	SIM
<i>Cehreliet al., 2011</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	Ca (OH) ₂	SIM
<i>Chen et al., 2011</i>	Estudo Clínico	NaOCl a 2,5%	Ca (OH) ₂	SIM

<i>Iwaya et al., 2011</i>	Relato de caso	NaOCl a 5%,	Ca (OH)2	SIM
<i>Lovelace et al., 2011</i>	Estudo clínico	NaOCl a 6%	PTA	SIM
<i>Nosrat et al., 2011</i>	Relato de Caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Torabinejad et al., 2011</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Chen et al., 2012</i>	Estudo Clínico	NaOCl a 5,25%	Ca (OH)2	SIM
<i>Garcia-Godoy et al., 2012</i>	Estudo clínico	NaOCl a 2,5%	PTA	SIM
<i>Gelman et al., 2012</i>	Relato de caso	NaOCl a 6%	PTA	SIM
<i>Gomes-Filho et al., 2012</i>	Estudo em ratos	Solução de iodo	Ca (OH)2 / PTA	NÃO
<i>Jadhav et al., 2012</i>	Estudo clínico	NaOCl a 2,5%	PTA	SIM
<i>Jeeruphan et al., 2012</i>	Estudo clínico	NaOCl a 2,5%	PTA	SIM
<i>Kim et al., 2012</i>	Relato de caso	NaOCl a 3%	PTA	SIM
<i>Lenzi et al., 2012</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	PTA	SIM
<i>Nosrat et al., 2012</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Shimizu et al., 2012</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ca (OH)2	SIM
<i>Torabinejad et al., 2012</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ausente	SIM
<i>Yamauchi et al., 2012</i>	Estudo em cães	NaOCl a 2,5%	PTA	SIM
<i>Zhu et al., 2012</i>	Estudo em cães	NaOCl a 5, 25%	Ausente	SIM
<i>Jadhav et al., 2013</i>	Série de casos	NaOCl a 2,5%	PTA (minociclina)	D1 SIM D2 SIM + PRP
<i>Koottor et al., 2013</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Makkar et al., 2013</i>	Estudo em cães	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Martin et al., 2013</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Paryani et al., 2013</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ca(OH)2 /Ciprofloxacina	SIM
<i>Shah et al., 2013</i>	Estudo clínico	NaOCl a 2,5%	PTA	SIM
<i>Soares et al., 2013</i>	Relato de caso	CHX a 2%	Ca (OH)2	SIM
<i>Sönmez et al., 2013</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	SIM

<i>Tawfik et al., 2013</i>	Estudo em cães	NaOCl a 2,6%	PTA	G1 e G4 Não G2 e G3 SIM
<i>Yang et al., 2013</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Zhu et al., 2013</i>	Estudo em cães	NaOCl a 1,25%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Becerra et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA	SIM
<i>Bezgin et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	PTA (cefactor)	G1 NÃO (PRP) G2 SIM
<i>Chandran et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Kahler et al., 2014</i>	Série de casos	NaOCl a 1%	PTA(amoxicilina)	SIM
<i>Khademi et al., 2014</i>	Série de casos	NaOCl a 5,25%	G1 PTA (tetraciclina) G2 AUSENTE	SIM
<i>Kumar et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	Odontopaste (clindamicina e triancinolona)	Ausente
<i>Lin et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ca (OH)2 / PTA	SIM
<i>McCabe, 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 5%	Ausente	SIM
<i>Nagy et al., 2014</i>	Pesquisa clinica	NaOCl a 2,6%	PTA(doxiciclina)	G1 NÃO G2 e G3 SIM
<i>Nagata et al., 2014</i>	Estudo clínico	NaOCl a 6%	Grupo1 PTA Grupo2 CHP (Ca (OH)2 e CHX a 2%)	SIM
<i>Nagata et al., 2014</i>	Pesquisa clinica	NaOCl a 6%	Grupo1 PTA Grupo2 CHP (Ca (OH)2 e CHX a 2%)	SIM
<i>Raju et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Sachdeva G et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	Não (PRP)
<i>Topcuoglu et al., 2014</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	G1 CH /G2 DAP/G3 PTA (minociclina)/G4 PTA (cefactor)	Ausente
<i>Ashry et al., 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,6%	TAP (doxiciclina)	SIM
<i>Benitez et al., 2015</i>	Estudo em cães	NaOCl a 1,25%	G1 e G2 Ausente G3 e G4 PTA (clindamicina)	G1 e G3 SIM G2 e G4 PRP
<i>DuDeja et al., 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 5.25%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Ghamdi&Nazha</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ca (OH)2	SIM

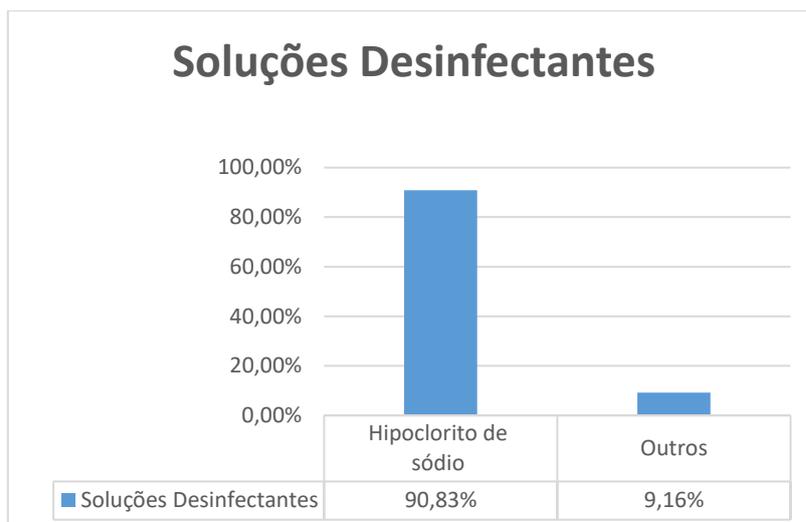
<i>n, 2015</i>				
<i>Khoshkhounejad et al., 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA(doxiciclina)	SIM
<i>Nagataet al.,2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 6%	CHP (Ca (OH)2 e CHX a 2%)	SIM
<i>Nagaveniet al., 2015</i>	Relato de caso	Ausente	PTA (minociclina)	Não (PRF)
<i>Olczak&Pawlicka, 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	Ca (OH)2	NÃO
<i>Ray Jr et al., 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 0,5%	PDA	NÃO (PRF)
<i>Santiago et al., 2015</i>	Série de Casos	NaOCl a 2,5%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Saoud et al., 2015</i>	Estudo em cães	NaOCl a 2,5%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Silva et al., 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 3%	Ca (OH)2	SIM
<i>Turk et al., 2015</i>	Estudo clínico	NaOCl a 2,5%	G1 PTA G2PDA G3 Ca (OH)2	NÃO INF
<i>Wang et al., 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	PTA (minociclina)	NÃO (PRF)
<i>Yadav et al., 2015</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,25%	Ca (OH)2	NÃO (PRF)
<i>Ashiryet al., 2016</i>	Estudo clínico	AUSENTE	PTA (minociclina)	SIM
<i>Bukhari et al.,2016</i>	Série de casos retrospectiva	NaOCl a 3%	PTA(clindamicina)	SIM
<i>Chan et al.,2016</i>	Série de casos	NaOCl a 5,25%	PTA (cefaclor)	SIM
<i>Gharechahi&Shojaeian,2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Moradi et al.,2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	G1 SIM G2 SIM + PRP
<i>Pagliarin et al.,2016</i>	Estudo com animais controlado	NaOCl a 2,5%	G1 PTA G2 1% de própolis	SIM
<i>Priya et al.,2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ausente	NÃO (PRP)
<i>Stambolsky et al., 2016</i>	Estudo em cães	NaOCl a 1,25%	G1 e G2 Ausente G3 e G4 PTA (clindamicina)	G1 e G3 SIM G2 e G4 PRP
<i>Subash et al., 2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	Não (PRF)
<i>Tammami&Nazhan, 2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 5.25%	PDA	SIM
<i>Timmerman et al., 2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	Ca (OH)2	SIM
<i>Wang et al., 2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	Ausente	Não (PRP)
<i>Zhujiang e Kim, 2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 6%	Ca (OH)2	SIM

<i>Zizka et al., 2016</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,5%	Ca (OH)2	SIM
<i>Alagl et al., 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Altaii et al., 2017</i>	Estudo em ovelhas	NaOCl a 5,25%	PTA (amoxicilina)	SIM
<i>Bakhtiar et al., 2017</i>	Série de casos	NaOCl a 1,5%	PTA(cefaclor)	SIM
<i>Carmen et al., 2017</i>	Série de Casos	NaOCl a 5%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Dhaimy et al., 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	PDA	SIM
<i>Jacobs et al., 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 6%	PDA	Ausente
<i>Jiang et al., 2017</i>	Estudo clínico aleatório	NaOCl a 1,25%	Ca (OH)2	SIM
<i>Li et al., 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5%	Ca (OH)2	SIM
<i>Mehrvarzfar et al., 2017</i>	Série de Casos	NaOCl a 2,5%	PDA	SIM
<i>Peng et al., 2017</i>	Estudo retrospectivo	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	SIM
<i>Plascencia et al., 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 3%	Ca (OH)2	SIM
<i>Schmoeckel et al., 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 0,6%	PTA (minociclina)	SIM
<i>ShiVaShankar et al., 2017</i>	Ensaio Clínico	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	G1 PRF G2 SIM G3 PRP
<i>Timmerman&Parashos, 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	Ca (OH)2	SIM
<i>Verma et al., 2017</i>	Estudo em furões	NaOCl a 1,25%	PTA (minociclina)	G1 SIM G2 NÃO
<i>Zarei et al., 2017</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA(minociclina)	SIM
<i>Bassetti et al., 2018</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	PTA	SIM
<i>Timmerman&Parashos,2018</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	Ausente	SIM
<i>Faizuddin, et al., 2018</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA (minociclina)	Não (PRF)
<i>ALY, Mariam Mohsen et al., 2019</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,5%	PDA	SIM
<i>ALSOFI, Loai. 2019</i>	Relato de caso	CHX a 2%	Ausente	SIM

<i>BUCCHI, Cristina et al., 2019</i>	Estudo em Furões	NaOCl a 2,0%	Ausente	SIM
<i>EL-TAYEB, M. M. et al., 2019</i>	Estudo em cães	NaOCl a 2,25%	G1- pasta de Própolis G2- PTA	SIM
<i>HUANG, Yan et al., 2019</i>	Estudo em cães	NaOCl a 1,5%	PTA	SIM
<i>Mounir, et al., 2019</i>	Estudo em cães	Ausente	G1 proteína amelogenina recombinante RAP G2 Ca(OH) ₂	Ausente
<i>BROGNI, Julia Knabben et al., 2020</i>	Relato de caso	CHX a 2%	Ca (OH) ₂	SIM
<i>EL HALABY, Hisham M. et al., 2020</i>	Estudo em cães	NaOCl a 1,5%	PDA	G1 SIM G2 SIM+EDTA G3 NÃO (PRF) G4 NÃO (PRF+EDTA)
<i>Nagaveni, 2020</i>	Relato de caso	NaOCl a 5,25%	PTA	G1 SIM G2 NÃO (PRF)
<i>Nivedhitia, et al., 2020</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,5%	Ca (OH) ₂	SIM
<i>RAMEZANI, et al., 2020</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,5%	Ca (OH) ₂	SIM
<i>ELFRINK, M. E. C. et al., 2021</i>	Relato de caso	NaOCl a 2%	PTA	SIM
<i>LIANG, Yuee et al., 2021</i>	Relato de caso	NaOCl a 1%	Ca (OH) ₂	G1 SIM G2 PRF
<i>Petel R, Noy AF. 2021</i>	Relato de caso	NaOCl a 2,5% + CHX 2%	PTA	SIM
<i>Sabeti M et al., 2021</i>	Relato de caso	NaOCl a 1,25%	Ca (OH) ₂	D1 SIM D2 PRP

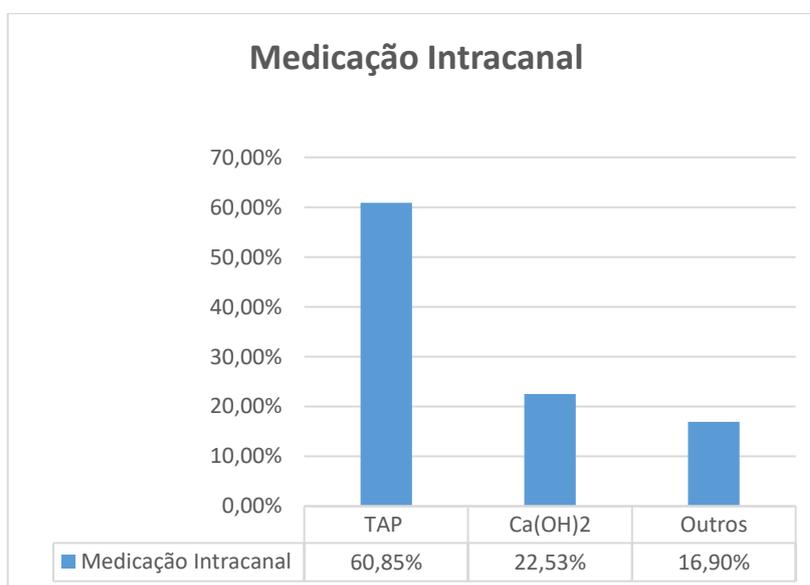
Tabela 1 Resumo dos protocolos de regeneração pulpar.

Gráfico 1. Percentual das soluções desinfetantes mais utilizadas nos protocolos de regeneração pulpar.



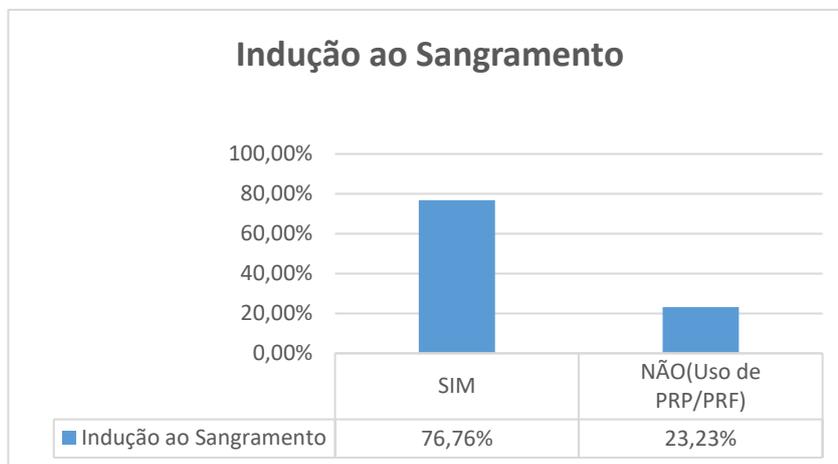
Fonte: Autores, 2021.

Gráfico 2. Percentual da medicação intracanal mais utilizada nos protocolos de regeneração pulpar.



Fonte: Autores, 2021.

Gráfico 3. Percentual dos casos que induziram ou não induziram o sangramento nos protocolos de regeneração pulpar.



Fonte: Autores, 2021.

5 DISCUSSÃO

Apesar do aumento no número de casos sobre endodontia regenerativa relatados na literatura, não existe um protocolo padronizado para os procedimentos de regeneração.

O Hipoclorito de sódio é a solução mais utilizada para desinfecção do canal. De todos os estudos analisados observou-se que 90,83% (gráfico 1) dos autores fizeram uso dessa solução e respeitaram o valor máximo de concentração, onde preconiza-se a sua utilização a uma concentração de 1,25% a 6%, que geralmente resulta uma redução em cerca de 40% a 60% do número de bactérias cultiváveis residuais em dentes. Foua,(2017), observou que essas concentrações são similarmente eficazes contra *E. faecalis* sem diferenças significativas entre os grupos, por isso a irrigação regular e o uso de grandes quantidades de irrigantes são defendidos. Estudos sobre o efeito de hipoclorito de sódio sobre as células estaminais da papila apical demonstraram que a concentração de 0,5 a 3% de NaOCl tem viabilidade reduzida para 60%, ao passo que 6% de NaOCl diminuiu o número de células inferior a 20%(MARTIN *et al.*, 2013). Por isso a escolha de uma concentração de hipoclorito de sódio reflete a necessidade de um equilíbrio entre suficiente de desinfecção e preservação de tecidos (MARTIN *et al.*, 2013; GALLER, 2016b; FOUAD, 2017).

Contudo, hipoclorito de sódio tem efeitos deletérios sobre a dentina, alguns autores têm revelado que o tratamento de superfícies de canais radiculares com hipoclorito de sódio reduz a taxa de fixação e sobrevivência de células estaminais, devido à sua toxicidade (SOARES *et al.*, 2013; ALY *et al.*, 2019). Visto isso acredita-se que a concentração de 2.5% parece ser o melhor compromisso entre eficiência e falta de toxicidade (NAMOUR & THEYS, 2014).

Observou-se ainda que em vários outros estudos que o NaOCl foi usado associado a outras soluções. Devido às suas propriedades antimicrobianas residuais prolongadas, CHX tem sido associada com sucesso junto ao NaOCl (SOARES *et al.*, 2013; LIN *et al.*, 2014; NAGATA *et al.*, 2014; DUDEJA *et al.*, 2015; KHOSHKHOUNEJAD *et al.*, 2015; NAGATA *et al.*, 2015; BROGNI, *et al.*, 2020.), porém devido aos seus efeitos citotóxicos em células estaminais da papila apical (TREVINO *et al.*, 2011) a clorexidina não parece ser a melhor escolha como um irrigante para procedimentos endodônticos regenerativos (GALLER, 2016b). Portanto, o uso da clorexidina deve ser evitada, mas caso seja necessário utiliza-la, sugere-se a utilização de água esterilizada ou soro fisiológico entre NaOCl e clorexidina.

Sabendo que o efeito do hipoclorito de sódio pode ser melhorado pela aplicação de EDTA a 17% (FOUAD, 2017) (ZHU *et al.*, 2012; TOPCUOGLU *et al.*, 2014; BENITEZ *et al.*, 2015; OLCZAK & PAWLICKA, 2015; STAMBOLSKY *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016; ALTAII *et al.*, 2017; LIANG, *et al.*, 2021.), utilizaram essa associação, pois o EDTA em casos de infecção bacteriana remove a camada de smearlayer e permite o acesso para a entrada dos túbulos de dentina (permitindo uma melhor possibilidade de unir tecido de regeneração) e induz uma melhor penetração do irrigador e de medicamentos do canal radicular (GALLER *et al.*, 2015; LIN & KAHLER, 2017). O EDTA permite um melhor molhamento do irrigador e uma remoção da camada de smearlayer. De acordo com Trevino *et al.*, 2011, que estuda efeitos da irrigantes na sobrevivência de células-tronco humanas da papila apical, o uso de EDTA antes irrigadores permitiria a sobrevivência máxima dessas células.

Com o intuito de diminuir a toxicidade do NaOCl (DA SILVA *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2010; SACHDEVA *et al.*, 2014; MORADI *et al.*, 2016; PRIYA *et al.*, 2016; SUBASH *et al.*, 2016; AL-TAMMAMI & AL-NAZHAN, 2016; BAKHTIAR *et al.*, 2017; JIANG *et al.*, 2017; ZAREI *et al.*, 2017; FAIZUDDIN *et al.*, 2018) utilizaram solução salina entre as aplicações.

ALY (2019) afirma que a revascularização mostrasse eficaz apenas em dentes com sistemas de canais radiculares desinfetados, dessa forma é essencial realizar a irrigação afim de promover a limpeza desses canais, bem como realizar selamento coronário adequado para prevenir invasão de microorganismo no espaço radicular.

Na maioria das experiências descritas nesta pesquisa, a pasta triantibiótica (PTA) consistindo de metronidazol, ciprofloxacina e minociclina foi o medicamento mais utilizado (gráfico 2), o metronidazol é um antiprotozoário, um agente antibacteriano e anti-helmíntico nitroimidazol com interesse especial para endodontia por interromper o metabolismo de energia de anaeróbios e dificultar o processo de replicação, transcrição e reparação do seu DNA. A presença de microorganismos anaeróbicos nos canais radiculares implica em infecções mais resistentes e, portanto, a associação com ciprofloxacina, que tem atividade contra uma ampla gama de bactérias gram-negativas e gram-positivas adiciona mais eficácia a pasta. A minociclina é uma tetraciclina de largo espectro, é o antibiótico com um espectro mais alargado do que os outros membros do grupo. É bacteriostático, classificada como um tipo de ação de longa duração. Esta pasta parece ajudar a controlar a infecção bacteriana dentro do espaço do canal radicular, mais especificamente no local periápice. Dessa forma o uso de uma mistura de antibióticos parece ser propício método de tratamento para estimular o crescimento e desenvolvimento das raízes.(ARAÚJO *et al.*, 2017; ALY *et al.*,2019; ELFRINK, M. E. C. *et al.*,2021; PETEL, *et al.*,2021).

Embora a aplicação da Pasta triantibiótica seja muito eficaz, inconvenientes foram relatados recentemente. Especialmente, quando a pasta é colocada em contato com os dentes anteriores, pode ocorrer descoloração. De acordo com Kim *et al.*, (2012) A monociclina, que é um dos componentes da pasta é a principal causa de descoloração dos dentes. Esse componente pode penetrar através dos túbulos dentinários, e pode integrar-se com a estrutura de cristal do dente. Visando o melhoramento deste inconveniente, alternativas aos antibiótico minociclina foram propostos tanto para o uso apenas do ciprofloxacina e metronidazol, conhecida como pasta de antibiótico duplo (DAP) como visto em (TOPCUOGLU *et al.*, 2014; RAY JR *et al.*, 2015; TURK *et al.*, 2015; AL- TAMMAMI & AL- NAZHAN, 2016; DHAIMY *et al.*, 2017; JACOBS *et al.*, 2017; MEHRVARZ FAR P *et al.*, 2017) ou em combinação com os mesmos, incluindo a Amoxicilina,(KAHLER *et al.*, 2014; ALTAII *et al.*, 2017)Cefaclor, (BEZGIN *et al.*, 2015; CHAN *et al.*, 2016; BAKHTIAR *et al.*, 2017), Doxiciclina (TAWFIK *et al.*, 2013; NAGY *et al.*, 2014; ASHRY *et al.*, 2015;

KHOSHKHOUNEJAD *et al.*, 2015) e Clindamicina (KUMAR *et al.*, 2014; BENITEZ *et al.*, 2015; BUKHARI *et al.*, 2016; STAMBOLSKY *et al.*, 2016).

Apesar de todas estas combinações de antibióticos triplos foi mostrado que para inibir o crescimento de bactérias, as pastas contendo minociclina se destacam por atingir significativamente melhores resultados do que as outras pastas, em termos de espessura da parede da raiz (BOSE *et al.*, 2009). Então ao invés de substituir a minociclina, Reynolds *et al.*, 2009, relatou métodos para impedir a descoloração dos dentes. Um método é a selagem da parede dentina coronária com resina fluida antes da aplicação da pasta triantibiótica, e outro método é o enchimento retrógrado de antibióticos com agulha de calibre 20 para minimizar o contato com a parte coronal de dentes (LEE *et al.*, 2015).

Por conseguinte, o hidróxido de cálcio foi utilizado em aproximadamente 22% dos casos analisados (gráfico 2), pois estudos recentes mostraram que seu uso pode estimular a proliferação de células estaminais a partir da papila apical e não promover nenhum efeito prejudicial (RUPAREL *et al.*, 2012; ALTHUMAIRY *et al.*, 2014). Além de ser eficaz quando utilizado como um agente antimicrobiano, no entanto, existe algumas questões que o contato direto com este medicamento altamente alcalino limita a possibilidade de aumentar a espessura da parede do canal da raiz na superfície da dentina (HARGREAVES *et al.*, 2008). Chueh *et al.*, 2009, mostrou uma elevada taxa de calcificação contínua do espaço do canal radicular em dentes medicados com Ca (OH)₂, apontando que o desenvolvimento das raízes induzidas pela endodontia regenerativa não segue um padrão natural. Por esta razão, para que a pasta de Ca (OH)₂ seja utilizado, deve limitar a sua colocação na porção coronal do canal da raiz, a fim de permitir o espessamento das paredes da raiz (BEZGIN & SIONMEZ, 2015).

Associação Americana de Endodontistas recomenda a utilização de qualquer combinação de um antibiótico ou de hidróxido de cálcio, como medicamentos intracanaís em endodontia regenerativa. No entanto, pasta de antibiótico foi mais comumente utilizado em artigos publicados. (FEIGIN & SHOPE, 2017).

A indução de hemorragia intracanal ou aplicação de PRP / PRF pode ser utilizada como um andaime para a migração de células estaminais para o espaço do canal. Assim que os sintomas de inflamação tenham desaparecido, em média 76% dos protocolos lançaram mão da indução de sangramento no canal da raiz (gráfico 3). Através do influxo de sangue, que é estimulado por irritação dos tecidos apicais que na maioria das vezes é realizada, com uma lima *Kerr Files* (YANG *et al.*, 2013; NAGATA *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2015;

PAGLIARIN *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2017; TIMMERMAN & PARASHOS, 2017; BASSETTI *et al.*, 2018;ALSOFI, Loai.,2019; BUCCHI, *et al.*,2019.). O tempo médio para a formação de coágulos de sangue é de 15 min (SONMEZ *et al.*, 2013; CHANDRAN *et al.*, 2014; DUDEJA *et al.*, 2015; CARMEN *et al.*, 2017).Um coágulo de sangue estável, não só serve como um andaime, mas também contém fatores necessários para o crescimento e diferenciação celular.Ramezani,2020, sugere que as células-tronco sejam responsáveis pela regeneração pulpar, produção de dentina e desenvolvimento radicular.A inclusão de um coágulo de sangue no espaço do canal melhorou os resultados de revascularização no sistema de canais radiculares infectados (GALLER, 2016^a; HUANG, *et al.*,2019.).

A aplicação de derivados venosos do sangue, tais como plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rico em plaquetas (PRF), pode ser realizada em casos específicos com o objetivo de acelerar a formação de tecido (LOVELACE, *et al.*, 2011). A utilização do PRP e PRF tem sido relatada com mais frequência nos últimos anos. Plasma rico em plaquetas constitui fontes muito ricas de fatores de crescimento, promovem a proliferação e diferenciação de células estaminais para o espaço do canal, e tornar-se vantajoso em casos de hemorragia insuficiente a partir de tecidos periapicais(EL HALABY *et al.*,2020; NIVEDHITHA,*et al.*,2020;LIANG, *et al.*,2021). Comparação histológica entre um coágulo de sangue em função do PRP em procedimentos de endodontia regenerativos foi realizada em um estudo animal. Não havia nenhuma diferença estatística no desenvolvimento radicular entre ambos os grupos experimentais (NARANG, MITTAL, MISHRA, 2015). Porem NAGAVENI,*et al.*,2020em seu estudo mostrou que dente tratado com PRF em comparação com o coágulo sanguíneo, apresentou crescimento acelerado da raiz, aumento da espessura dentinária e fechamento do ápice, dessa forma o PRF tem propriedades ideais para ser usado na regeneração de tecidos vitais em dentes imaturos necróticos traumatizados.

Estudos recentes evidenciam a eficácia nos procedimentos regenerativos em dentes permanentes imaturos com diagnostico de pulpite irreversível sintomáticos, tendo conseguido os resultados clínicos e radiográficos bem-sucedidos já que a maioria dos casos relatam um ganho significativo na largura e comprimento de raiz. (SABETI, *et al.*,2021)

6 CONCLUSÃO

Observou-se que o protocolo preconizado pela Associação Americana de Endodontia tem sido reproduzido com sucesso na grande maioria dos casos, onde se destaca, a utilização do hipoclorito de sódio como principal agente desinfectante, seguido do uso da pasta triantibiótica como medicação intracanal e por fim a indução de sangramento para formação do coágulo sanguíneo.

A endodontia convencional pode controlar a infecção, enquanto que o desenvolvimento das raízes normalmente continua a ser prejudicada. Portanto, um procedimento endodôntico regenerativo, pode controlar a infecção e permitir que as raízes desses dentes possam continuar o desenvolver-se. A endodontia regenerativa é promissora, parece ser uma fase de mudança de paradigma em endodontia de restauração tradicional tal como apicificação ou tratamento de canal padrão para a completa substituição dos tecidos comprometidos da polpa dentária. É uma tendência inovadora, e pode mudar muitos conceitos em tratamento de canal. A endodontia regenerativa propõe estimulação da capacidade de auto cura do corpo, modulando a resposta imuno-inflamatória dos tecidos e permite a regeneração do sistema de raiz, com uma técnica terapêutica minimamente invasiva.

REFERÊNCIAS

ALSOFI, loai. Regenerative Endodontics for Upper Permanent Central Incisors after Traumatic Injury: Case Report with a 3-year Follow-up. **The journal of contemporary dental practice**, v.20, n. 8, p. 975, 2019.

ALY, Mariam mohsen et al. Clinical and radiographic evaluation of Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate in revascularization of non-vital immature permanent anterior teeth (randomized clinical study). **International journal of paediatric dentistry**, v. 29, n. 4, p. 464-473, 2019.

AKCAY, M et al. Spectrophotometric Analysis of Crown Discoloration Induced by Various Antibiotic Pastes Used in Revascularization. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 6, June 2014.

ALAGL, A et al. Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital. **Journal of International Medical Research**, v. 45, n. 2, p. 583–593, 2017.

AL-ghamdi, n; Al-nazhan, S. Pulp revascularization of immature maxillary first premolar. **J Conserv Dent**, v. 18, n. 6, p. 496–499, 2015.

ALRAHABI, Mothanna K; Ali, Mahmoud M. Root canal revascularization: The beginning of a new era in endodontics. **Saudi Med J**. Saudi Arabia, v. 35 , n. 5, p. 429-434, 2014;

ALTAII, M et al. Endodontic regeneration and tooth revitalization in immature infected sheep teeth. **International Endodontic Journal**, v. 50, p. 480–491, 2017.

AL-TAMMAMI, Mf; AL-Nazhan, SA. Retreatment of failed regenerative endodontic of orthodontically treated immature permanent maxillary central incisor: a case report. **Restor Dent Endod**, v. 42, n. 1, p. 65-71, 2017.

ALTHUMAIRY ri, Teixeira Fb, Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. **Journal of Endodontics**, v.40, p.521–5, 2014.

ANDREASEN Jo, Andreasen Fm. **Livros didáticos e cor atlas de lesões traumáticas aos dentes**. Copenhaga: Munsgaard de 1994.

ANDREASEN, O.; Bakland, K. Pulp regeneration after non-infected and infected necrosis, what type of tissue do we want? A review **Dental Traumatology** 2011, v.28, n.1, p.13- 18, Feb 2012.

ARAÚJO, P et al. The Open Dentistry JourPulp Revascularization: A Literature Reviewnal. **The Open Dentistry Journal**, v. 11, p. 48-56, 2017.

ASHRYA, S et al. Regenerative potential of immature permanent non-vital teeth following different dentin surface treatments. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 68, p. 181–190, 2016.

BAKHTIAR, H et al. Second-generation Platelet Concentrate (Platelet-rich Fibrin) as a Scaffold in Regenerative Endodontics: A Case Series. **Journal of Endodontics**, v. 43, p. 401–408, 2017.

BANCHS, Francisco; Trope, Martin. Revascularization of Immature Permanent Teeth With Apical Periodontitis: New Treatment Protocol? **Journal of Endodontics**, v.30, n. 4, April 2004.

BASSETTI, R; Kuttenger, J; Bassetti, M. Regenerative endodontische Therapienach Frontzahntrauma. **Swiss Dental Journal** sso, v. 128, n. 5, 2018.

BECERRA, Patricia; Ricucci, Domenico, Loghin, Simona; GIBBS, Jennifer L.; LIN, Louis M. Histologic Study of a Human Immature Permanent Premolar with Chronic Apical Abscess after Revascularization/Revitalization **Journal of Endodontics**, v.40, n.1 p.133-139, Jan 2014.

BECERRA, Patricia; Ricucci, Domenico, LOGHIN, Simona; Gibbs, Jennifer L.; Lin, Louis M. Histologic Study of a Human Immature Permanent Premolar with Chronic Apical Abscess after Revascularization/Revitalization **Journal of Endodontics**, v.40, n.1 p.133-139, Jan 2014.

BEGUE-KIRN C, Smith Aj, RuchJv. Effects of dentin proteins, transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and boné morphogenetic protein 2 (BMP2) on the differentiation of odontoblast in vitro. **International Journal of Developmental Biology**, v. 36, n. 4, p. 491–503, 1992.

BENÍTEZ, Soledad et al. Pulp Revascularization of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis Using Triantibiotic Paste and Platelet-rich Plasma: A Radiographic Study. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 8, p. 1299-1304, August 2015.

BEZGIN, T et al. Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 1, January 2015.

BEZGIN, Tugba; SONMEZ, Hayriye. Review of current concepts of revascularization/revitalization. **Dental Traumatology**, v. 31, n. 4, p. 267–273, Aug 2015.

BJORNDAL, Lars; Mjor, Ivar A. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 4: Dental caries--characteristics of lesions and pulpal reactions. **Quintessence International**, v. 32, n.9, p. 717-736, Oct 2001.

BOSE R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. **Journal of Endodontics**, v.35, p. 1343-1349, 2009.

BROGNI, Julia Knabben et al. A second attempt at pulp revascularisation on an immature traumatised anterior tooth: a case report with two-year follow-up. **Australian Endodontic Journal**, v. 47, n. 1, p. 90-96, 2021.

BUCCHI, Cristina et al. A regenerative endodontic approach in mature ferret teeth using rodent preameloblast-conditioned medium. **In vivo**, v. 33, n. 4, p. 1143-1150, 2019.

BUKHARI, Sarah et al. Outcome of Revascularization Procedure: A Retrospective Case Series. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 12, December 2016.

CARMEN, López et al. Revascularization in Immature Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Apical Pathology: Case Series. **Case Reports in Dentistry**, p. 1-8, 2017.

CEHRELI, Zafer C; Isbitiren, Beste; Segzi, Sara; Erbas, Gizem. Regenerative Endodontic Treatment (Revascularization) of Immature Necrotic Molars Medicated with Calcium Hydroxide: A Case Series. **Journal of Endodontics**, v.37, n. 9, p. 1327-1330, Set 2011.

CHAN, et al. Revascularization of Immature Necrotic Permanent Teeth. **Journal of Endodontics**, v.43, n. 3, p. 395-400, March 2016.

CHANDRA, Saurabh; Miglani, Revathi; Srinivasan, M.r.; Indira, Rajamani. Antifungal Efficacy of 5.25% Sodium Hypochlorite, 2% Chlorhexidine Gluconate, and 17% EDTA With and Without an Antifungal Agent **Journal of Endodontics**, v.36, n.4, p.675-678, April 2010.

CHANDRAN, V; Chacko, V; Sivadas, G. Management of a Nonvital Young Permanent Tooth by Pulp Revascularization. **Int J Clin Pediatr Dent**, v. 7, n. 3, p. 213-216, 2014.

CHEN, M. Y.-H.; Chen, K.-L.; Chen, C.-A.; Tayebaty, F; Rosenberg, P. A.; Lin, L.M. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures **International Endodontic Journal**, v. 45, p. 294–305, 2011.

CHEN, Yu-Po; SANCHO, Maria del Mar; SHETH, Chirag C. Is revascularization of immature permanent teeth an effective and reproducible technique? **Dental Traumatology**. Valencia, Spain, v. 31, n. 6, p. 429–436, December 2015.

CHUEH, LING-HUEY; Ho, Yi-Ching; Kuo, Tien-chun; Lai, Wing-hong; Chen, Yea-hue; Chiang, Chun-pin. Regenerative Endodontic Treatment for Necrotic Immature Permanent Teeth **Journal of Endodontics**, n.35, v.2, p.160-164, Fev 2009.

CONDE MCM, Chisinila, Sarkis-onofreR, SchuchHs, NeorJe, DEmarcoFf. A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation. **International Endodontic Journal**, n.50, p. 860–874, 2017.

COTTI, E; Mereu, M; Lusso, D. Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case. **Journal of Endodontics**, v.34, n.4, p.611-616, 2008.

DA SILVA, Lea Assed Bezerra, Da silva, Raquel Assed Bezerra, HEILBORN, Carlos. Revascularization and periapical repair after endodontic treatment using apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing in dogs' teeth with apical periodontitis **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.109, n.5, p. 779-787, 2010.

DHAIMY, Said et al. Pulpo-Periodontal Regeneration: Management of Partial Failure Revascularization. **Case Reports in Dentistry**, p. 1-5, 2017.

DING, Rui Yu; Cheung, Gary Shun-pan; Chen, Jie; Xing, Zhe; Wang, Qian Qian; Fei, Zhang Cheng. Pulp Revascularization of Immature Teeth With Apical Periodontitis: A Clinical Study **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 5, May 2009.

DIOGENES, Anibal; Rupare, Nikita. Regenerative Endodontic Procedures: Clinical Outcomes. **Dent Clin North Am**, v. 61, n. 1, p. 111–125, 2017.

DUDEJA, P et al. Pulp Revascularization- It's your Future Whether you Know it or Not? **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.9, n. 4, p. 01-04, Apr2015.

EL HALABY, Hisham M. et al. Evaluation of the regenerative potential of dentin conditioning and naturally derived scaffold for necrotic immature permanent teeth in a dog model. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 101, n. 6, p. 264-276, 2020.

EL-TAYEB, M. M. et al. Evaluation of antibacterial activity of propolis on regenerative potential of necrotic immature permanent teeth in dogs. **BMC Oral Health**, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2019.

FAIZUDDIN U, Solomon Rv, Mattapathi J, Guniganti Ss. Revitalization of traumatized immature tooth with platelet-rich fibrin. **Contemp Clin Dent**, v.6, p. 574-6, 2015.

FEIGIN, Kristina; Shope, Bonnie. Regenerative Endodontics. **Journal of Veterinary Dentistry**. USA, v.34, n. 3, p. 161-178, 2017

GALLER KM, Buchalla W, Hiller Ka, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M, Schmalz G. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. **Journal of Endodontics**, v. 41, n.3, p.363-368, 2015.

GALLER KM, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller Ka, Hoffer Pc, Schmalz G. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. **International Endodontic Journal**, v. 49, n.6, p. 581-590, 2016.

GALLER, KM et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. **International Endodontic Journal**, v. 49, p. 717–723, 2016.

GALLER, KM. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. **International Endodontic Journal**. Germany, v. 49, n. 10, p. 926–936, 2016.

GARCIA-GODOY, Franklin; Murray, Peter. Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth **Dental Traumatology**, v. 28, p. 33-41, 2012.

GEISLER, Todd. Clinical Considerations for Regenerative Endodontic Procedures. **Dental Clinics of North America**, v.56, n. 3, p. 603-626, July 2012.

GHARECHAHI, M; Shojaeian, S. Management of Traumatized Permanent Incisors Revascularization and Delayed Replantation. **The New York State Dental Journal**, p. 40-46, JANUARY 2016.

GEISLER, Todd. Clinical Considerations for Regenerative Endodontic Procedures. **Dental Clinics of North America**, v. 56, n. 3, p. 603-626, July 2012.

GOMES-FILHO, João Eduardo; Duarte, Paulo Carvalho Tobias; WATANABE, Simone; LODI, Carolina Simonetti; CINTRA, Luciano Tavares Angelo. Tissue Reaction to a Triantibiotic Paste Used for Endodontic Tissue Self-regeneration of Nonvital Immature Permanent Teeth **Journal of Endodontics**, v.38, n.1, Jan 2012.

GRONTHOS, S.; Mankani, M.; Brahim, J.; Robey, P. G.; Shi, S. Postnatal human dental stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. **Proc. Natl. Acad. USA, Washington, D.C.**, v.97, p. 13.625-13.630, 2000.

GROSSMAN, L.I. Irrigation of root canals. **J Amer Dent Assoc**, v. 30, n. 12, p. 1915-1917, Dec, 1943.

HARGREAVES KM, Geisler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? **Pediatr Dent**, v. 30, p. 253–60, 2008.

HOSHINO, E; Kurihara-ando, N; Sato, I; Uemat, H; Sato, M; Kota, K; Iwaku, M. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline **International Endodontic Journal**, v.29, p. 125-130, 1996.

Huang G, Sonoyama W, Liu Y. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. **Journal of Endodontics**, v.34, p.645–51, 2008.

HUANG, Yan et al. Autologous transplantation of deciduous tooth pulp into necrotic young permanent teeth for pulp regeneration in a dog model. **Journal of International Medical Research**, v. 47, n. 10, p. 5094-5105, 2019.

IWAYA, Shin-ichi; IKAWA, Motohide; KUBOTA, Minoru. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract **Dent Traumatol.**, v. 17, p. 185–187, 2001.

JACOBS, JC. et al. Antibacterial Effects of Antimicrobials Used in Regenerative Endodontics against Biofilm Bacteria Obtained from Mature and Immature Teeth with Necrotic Pulps. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 4, April 2017.

JADHAV, Ganesh; Shah, Naseem; Logani, Ajay. Revascularization with and without Platelet-rich Plasma in Nonvital, Immature, Anterior Teeth: A Pilot Clinical Study. **Journal of Endodontics**, v.38, n.12, p.1581-1587, Dez 2012.

JADHAV, G; Shah, N; Logani, A. Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series. **J Conserv Dent.** v.16, n. 6, p. 568–572, Nov-Dec 2013.

JEERUPHAN, Thanawan et al. Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. **Journal of endodontics**, v. 38, n. 10, p. 1330-1336, 2012.

JIANG, Xijun et al. Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 9, p. 1465–1471, 2017.

KAHLER, Bill et al. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases. **Journal of endodontics**, v.40, n. 3, p. 333-338, 2014.

KARUNAKAR, P et al. Platelet-rich fibrin, “a faster healing aid” in the treatment of combined lesions: A report of two cases. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v.18, n. 5, Sep-Oct 2014.

KHADEMI, AA et al. Outcomes of revascularization treatment in immature dog’s teeth. **Dental Traumatology**, v. 30, p. 374–379, 2014.

KHOSHKHOUNEJAD, Mehrfam; Shokouhinejad, Noushin; Pirmoazen, Salma. Regenerative endodontic treatment: report of two cases with different clinical management and outcomes. **Journal of Dentistry (Tehran, Iran)**, v. 12, n. 6, p. 460, 2015.

KIM DS, Park Hj, YeomJhET AL. Long-term followups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports. **International Journal of Oral Science** v.4, p.109–13, 2012.

KOTTOOR, J: Velmurugan, N. Revascularization for a necrotic immature permanent lateral incisor: a case report and literature review. **International Journal of PaediatricDentistry**, v. 23, p. 310–316, 2013.

KUMAR, H. Management of 2 Teeth Diagnosed with Dens Invaginatus with Regenerative Endodontics and Apexification in the Same Patient: A Case Report and Review. **American Association of Endodontists**, v. 40, p. 725–731, 2014.

LAVÔR, Mateus Lt de *et al.* Uso de hidróxido de cálcio e MTA na odontolgia: conceitos, fundamentos e aplicação clínica. **SALUSVITA**, Bauru, v. 36, n. 1, p. 99-121, 2017.

LAW, Alan S. Considerations for Regeneration Procedures **Journal of Endodontics**, v.39, n.38, p.s44-s56, March 2013.

LEE, Bin-Na et al. A review of the regenerative endodontic treatment procedure. **RestorDentEndod**, v. 40, n. 3, p. 87-179, Aug 2015.

LENZI R, procedimentos tropo M. revitalização dois incisivos traumatizados com diferentes resultados biológicos. **Journal of Endodontics**,v. 38, n. 3, p. 411-414, 2012.

LIANG, Yuee et al. Efficacy of i-PRF in regenerative endodontics therapy for mature permanent teeth with pulp necrosis: study protocol for a multicentrerandomised controlled trial. **Trials**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 2021.

LI, LING et al. Clinical and Radiographic Outcomes in Immature Permanent Necrotic Evaginated Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures. **Journal of Endodontics**, v. 43, p. 246–251, 2017.

LIN, LM et al. Histologic and Histobacteriologic Observations of Failed Revascularization/Revitalization Therapy: A Case Report. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 2, p. 291-295, February 2014.

LIN, Lm; Kahler, Bill. A REVIEW OF REGENERATIVE ENDODONTICS: CURRENT PROTOCOLS AND FUTURE DIRECTIONS. **J Istanb Univ Fac Dent**, v. 51, n. 3, p. S41-S51, Dec 2017.

LOVELACE TW, Henry Ma, Hargreaves Km, Diogenes A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 2, p.133-138, 2011.

MAKKAR, Sameer; KALER, Nisha; MANN, Navjot. Pulp Revascularization of an Immature Permanent Tooth with Apical Periodontitis – A Case Report **Serbian Dental Journal**, v.60, n.2, p.99-104, 2013.

MARÃO, H.F. Análise do MTA e do Ca(OH)₂ no interior dos tecidos após o processo de reabsorção radicular externa em reimplante dentário tardio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, Vitória, v. 12, n. 3, p. 96-106, 2010.

MARTIN, Gabriela; RICUCCI, Domenico; GIBBS, Jennifer; LIN, Louis M. Histological Findings of Revascularized/Revitalized Immature Permanent Molar with Apical Periodontitis Using Platelet-rich Plasma **Journal of Endodontics**, v.39, n.1, p.138-144, 2013.

MCCABE, P. Revascularization of an immature tooth with apical periodontitis using a single visit protocol: a case report. **International Endodontic Journal**, v. 48, n. 484-497, 2015.

MEHRVARZ FAR, P et al. Modified Revascularization in Human Teeth Using an Intracanal Formation of Treated Dentin Matrix: A Report of Two Cases. **Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry**, v.7, n. 4, p. 218-221.

MONTERO-MIRALLES, P et al. Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. **Journal of Endodontics**, v. 51, n. 9, p. 981-988, Sep 2018.

MURRAY, PE; Garcia- godoy, F; Hargreaves, Km. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. **Journal of Endodontics**, v.33, p.377- 390, 2007.

NAGATA, et al. Microbial Evaluation of Traumatized Teeth Treated with Triple Antibiotic Paste or Calcium Hydroxide with 2% Chlorhexidine Gel in Pulp Revascularization. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 07, p. 778 -784, June 2014

NAGATA, et al. Pulp revascularization for immature replanted teeth: a case report. **Australian Dental Journal**, v. 60, p. 416-420, 2015.

NAGATA, et al. Traumatized Immature Teeth Treated with 2 Protocols of Pulp Revascularization. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 5, p. 606-612, May 2014.

NAGY, et al. Regenerative Potential of Immature Permanent Teeth with Necrotic Pulp after Different Regenerative Protocols. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 2, February 2014.

NAMOUR, Mélanie and; THEYS, Stephanie. Pulp Revascularization of Immature Permanent Teeth: A Review of the Literature and a Proposal of a New Clinical Protocol. **The Scientific World Journal**. Belgium, p. 01- 09, October 2014.

NARANG I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: a clinical study. **Contemp Clin Dent**, v. 6, n. 1, p. 63-68, 2015.

NIVEDHITHA, M. S.; Jacob, Benoy; Ranganath, Aishwarya. Concentrated Growth Factor: A Novel Platelet Concentrate for Revascularization of Immature Permanent Teeth—A Report of Two Cases. **Case reports in dentistry**, v. 2020, 2020.

- NOSRAT, A; ASGARY, S; SEIFI, A. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 4, p. 562–567, April 2011.
- NOSRAT, Ali; Homayounfar, Negar; Oloomi, Kaveh. Drawbacks and Unfavorable Outcomes of Regenerative Endodontic Treatments of Necrotic Immature Teeth: A Literature Review and Report of a Case **Journal of Endodontics**, v.38, n.10, p.1428-1434, Oct 2012.
- NYGAARD-OSTBY B. The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. **Acta OdontScand**, v.13, p. 323-353, 1961.
- NYGAARD-ÖSTBY B; Olav hjortdal. Tissue formation in the root canal following pulp removal. **European Journal of Oral Sciences**, v.79, n.3, p.333–349, 1971.
- OLCZAK, K; Pawlicka, H. Mineral trioxide aggregate in treatment of permanent teeth with open apex and endo-perio lesions. A case report. **European Journal of Paediatric Dentistry**, v. 16, n.4, p. 287-289, 2015.
- PAGLIARIN, C. Tissue characterization following revascularization of immature dog teeth using different disinfection pastes. **Braz. Oral Res**, v. 30, n. 1, p. 74, 2016.
- PARYANI, Khimiya, Kim, Sahng. Regenerative Endodontic Treatment of Permanent Teeth after Completion of Root Development: A Report of 2 Cases **Journal of Endodontics**, v.39, n.7, p. 929-934, July 2013.
- PENG, Chufang et al. Long-term treatment outcomes in immature permanent teeth by revascularisation using MTA and GIC as canal-sealing materials: a retrospective study. **International journal of paediatric dentistry**, v. 27, n. 6, p. 454-462, 2017.
- PETEL, Roy et al. Regenerative endodontic treatment of an immature permanent canine—A case report of a 13-year follow-up. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 39, n. 1, p. 106, 2021.
- PETRINO, JA; Boda, Kk; Shambarger, S; Bowles, Wr; Mcclanahan, Sb. Challenges in regenerative endodontics: a case series. **Journal of Endodontics**, v.36, n.3, p.536-41, 2010.
- PLASCENCIA, H et al. Non-Surgical Endodontic Management of Type II Dens Invaginatus with Closed and Open Apex. **Iranian Endodontic Journal**, v. 12, n. 4, p. 534-539, 2017.
- PRIYA, M; Tambakad, P; Naidu, J. Pulp and Periodontal Regeneration of an Avulsed Permanent Mature Incisor Using Platelet-rich Plasma after Delayed Replantation: A 12-month Clinical Case Study. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 1, 23-6, 2016.
- RAMEZANI, Masoumeh; Sanaei-rad, Parisa; Hajihassani, Neda. Revascularization and vital pulp therapy in immature molars with necrotic pulp and irreversible pulpitis: A case report with two-year follow-up. **Clinical case reports**, v. 8, n. 1, p. 206-210, 2020.
- RAJU, S; Yadav, S; Kumar, S. Revascularization of Immature Mandibular Premolar with Pulpal Necrosis - A Case Report. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.8, n. 9, p. 29-31, Sep 2014.

RAY JR, HL et al. Long-term follow up of revascularization using platelet-rich fibrin: case report. **Dental Traumatology**, v. 32, p. 80–84, 2016.

REYNOLDS, K; Johnson, Jd; Cohença, N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. **Journal of Endodontics**, v.42, n.1, p.84-92, 2009.

ROSENTHAL S, SpangbergL, Safavi S. Chlorhexidine substantivity in root canal dentin, **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, vol. 98, n.4, pp. 488–492, 2004.

ROSSI-FEDELE, Giampiero; Drogramaci, Esmá J.; Guastalli, Andrea R.; Steier, Liviu; Figueiredo, José Antonio Poli de. Antagonistic Interactions between Sodium Hypochlorite, Chlorhexidine, EDTA, and Citric Acid **Journal of Endodontics**, v.38, n.4, p.426-431, April 2012.

RUPAREL NB, Teixeira Fb, FerrazCc, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. **Journal of Endodontics**, v. 38, p. 1372–5, 2012.

SABETI, Mohammad; Golchert, Kory; Torabinejad, Mahmoud. Regeneration of Pulp-Dentin Complex in a Tooth with Symptomatic Irreversible Pulpitis and Open Apex Using Regenerative Endodontic Procedures. **Journal of Endodontics**, v. 47, n. 2, p. 247-252, 2021.

SANTIAGO, C et al. Revascularization Technique for the Treatment of External Inflammatory Root Resorption: A Report of 3 Cases. **Journal of Endodontics**, v. 41, p. 1560–1564, 2015.

SAOUD, T et al. Histological observations of pulpal replacement tissue in immature dog teeth after revascularization of infected pulps. **Dental Traumatology**, v.31: 243–249, 2015.

SATO I, Ando-kuriharaN, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. **Journal of Endodontics**, v. 29, p. 118–24, 1996.

SCHMOECKEL, J et al. Management of an immature, partially necrotic permanent molar by pulp revascularization: Two-year follow-up. **Quintessence Int.**, v. 48, n. 4, APRIL 2017.

SHAH, Naseem, Logani, Ajay. : Non-obturation endodontic treatment **Journal of Conservative Dentistry**, v.15, n.4, Oct-Dec 2013.

SHAH, Naseem; Logani, Ajav; Bhaskar, Uday; Aggarwal, Vivek. Efficacy of Revascularization to Induce Apexification/Apexogenesis in Infected, Nonvital, Immature Teeth: A Pilot Clinical Study **Journal of Endodontics**, v.34, n.8, Aug 2008.

SHIH, S.E.; Marshall, J.F.; Rosen, S.: The bactericidal efficiency of sodium hypochlorite as an endodontic irrigant. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, St. Louis**, v.29, n. 4, p. 613-619, April 1970.

SHIMIZU, Emi; Jong, George; Partridge, Nicola; Rosenberg, Paul A.; Lin, Louis M. Histologic Observation of a Human Immature Permanent Tooth with Irreversible Pulpitis after Revascularization/Regeneration Procedure **Journal of endodontics**, v. 38, n.9, p. 1293-1297, Set 2012.

SHIN SY, Albert Js, Mortman Re. One step pulprevascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: A case report. **Journal of Endodontics**, v. 42, n.12, p.1118-1126, 2009.

SHIVASHANKAR, V et al. Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial. **J Clin Diagn Res**, v. 11, n.6, p. 34-39, Jun 2017.

SIQUEIRA JF Jr, Araujo MC, Garcia PF. Histological evaluation of the effectiveness of five instrumentation techniques for cleaning the apical third of root canals. **Journal of Endodontics**, v.23, p. 499–502, 1997.

DE JESUS SOARES, Adriana et al. Pulp revascularization after root canal decontamination with calcium hydroxide and 2% chlorhexidine gel. **Journal of endodontics**, v. 39, n. 3, p. 417-420, 2013.

SOARES, A; Bittencourt, P. REVASCULARIZAÇÃO PULPAR: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS. Santa Maria, **2016 Monografia (Odontologia)** - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA-UFSM.

SONMEZ, I; OBA, A; ALMAZ, M. Revascularization/Regeneration Performed in Immature Molars: Case Reports. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 37, n. 3, 2013.

STAMBOLSKY, C et al. Histologic characterization of regenerated tissues after pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma. **Archives of Oral Biology**, v.71, p. 122–128, 2016.

SUBASH, Dayalan et al. Revitalization of an Immature Permanent Mandibular Molar with a Necrotic Pulp Using Platelet-Rich Fibrin: A Case Report. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 11, p. 21-23, Nov 2016.

SVEC, TA; Harrison, JW. Chemomechanical removal of pulpal and dentinal debris with sodium hypochlorite and hydrogen peroxide vs normal saline solution. **Journal of Endodontics**, v.3, n.2, p.49-53, Feb 1977.

TAWFIK, H.; Abu-Seida, A.M.; Nagy, M.M. Regenerative potential following revascularization of immature permanent teeth with necrotic pulps. **International Endodontics Journal**, v.46, p.910-922, 2013.

THIBODEAU, B; Teixeira, F; Yamauchi, M; Caplan, DJ; Trope, M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. **Journal of Endodontics**, v.33, n.6, p. 680-9, 2007.

THIBODEAU, B; Trope, M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. **PediatrDent**, v. 29, n.1, p.47-50, 2007.

TIMMERMAN, A; Parashos, P. Bleaching of a Discolored Tooth with Retrieval of Remnants after Successful Regenerative Endodontics. **Journal of Endodontics**, v. 44, p. 93–97, 2018.

TIMMERMAN, A; Parashos. Delayed Root Development by Displaced Mineral Trioxide Aggregate after Regenerative Endodontics: A Case Report. **Journal of Endodontics**, v.43, p. 252–256, 2017.

TOMSON PL, Grover Lm, Lumley PJ, Sloan AJ., Smith AJ, Cooper PR. Dissolution of bio-active dentine matrix components by mineral trioxide aggregate. **Journal of Dentistry**, v.35, n. 8, p. 636–642, 2007.

TOPCUOGLU, HS et al. The Effect of Medicaments Used in Endodontic Regeneration Technique on the Dislocation Resistance of Mineral Trioxide Aggregate to Root Canal Dentin. **Journal of Endodontics**, v.40, p. 2041–2044, 2014.

TORABINEJAD, Mahmoud; FARAS, Hadi. A Clinical and Histological Report of a Tooth with an Open Apex Treated with Regenerative Endodontics Using Platelet-rich Plasma **Journal of Endodontics**, v.38, n.6, p.864-868, Jun 2012.

TORABINEJAD, Mahmoud; Turman, Michael. Revitalization of Tooth with Necrotic Pulp and Open Apex by Using Platelet-rich Plasma: A Case Report **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 2, Feb 2011.

TREVINO EG, Patwardhan AN, Henry MA. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. **Journal of Endodontics**, v.37, p.1109–15, 2011.

Trope, Martin. Treatment of immature teeth with non-vital pulps and apical Periodontitis. **Endodontic Topics** v.14, p. 51–59, 2006.

TURK, Tugba; Ozisik, Beyza; Aydin, Berdan. Time-dependent effectiveness of the intracanal medicaments used for pulp revascularization on the dislocation resistance of MTA. **BMC Oral Health**, v. 15, p. 130, 2015.

VERMA, P et al. Effect of Residual Bacteria on the Outcome of Pulp Regeneration in Vivo. **Journal of Dental Research**, v. 96, n. 1, p. 100– 106, 2017.

WANG, X; Thibodeau, B; Trope, M; Lin, LM; Huang, GT. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. **Journal of Endodontics**, v.36, n.1, p.56-63, 2010.

WANG, QL et al. Preliminary Evaluation of Platelet Rich Fibrin-Mediated Tissue Repair in Immature Canine Pulpless Teeth. **Chin J Dent Res**, v. 19, n. 1, p. 49-54, Mar 2016.

WANG, Y; Zhu, X; Zhang, C. Pulp Revascularization on Permanent Teeth with Open Apices in a Middle-aged Patient. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 9, September 2015.

WIGLER R, Kaufman Ay, Lin S, Steinbock N, hazan-molinaH, Torneck CD. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. **Journal of Endodontics**, v.39, p.319–26, 2013.

YADAV, P et al. Novel use of platelet-rich fibrin matrix and MTA as an apical barrier in the management of a failed revascularization case. **Dental Traumatology**, v. 31, p. 328–331, 2015.

YAMAUCHI N, Yamauchi S, Nagaoka H, Duggan D, Zhong S, Lee SM, Teixeira FB, Yamauchi M. Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 3, p. 390- 397, 2012.

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**, v. 20, p. 172-177, 2017. <http://dx.doi.org/10.22038/ijbms.2017.8243>.

ZHANG, W; Yelick, PC. Vital pulp therapy-current progress of dental pulp regeneration and revascularization. **International Journal of Dentistry**, p. 01-09, USA, 2010.

ZHU, W.; Zhu, X.; Huang, G.T.J, Cheung, G.S.P.; Dissanayaka, W.L.; Zhang, C. Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma and dental pulp cells **International Endodontic Journal** , v.46, p.962-970, 2013.

ZHU, Xiaofei; Zhang, Chengfei; huang, George T. J; Cheung, Gary S. P.; DISSANAYAKA, WarunaLakmal; Zhu, Wenhao Transplantation of Dental Pulp Stem Cells and Platelet-rich Plasma for Pulp Regeneration **Journal of Endodontics**, v.38, n.12, p.1604-1609, Dez 2012.

ZHUJIANG, A; Kim, G. Regenerative Endodontic Treatment of an Immature Necrotic Molar with Arrested Root Development by Using Recombinant Human Platelet-derived Growth Factor: A Case Report. **Journal of Endodontics**, v.42, n. 1, January 2016.

ZIZKA, R et al. Root Maturation in Teeth Treated by Unsuccessful Revitalization: 2 Case Reports. **Journal of Endodontics**, v. 42, p. 724–729, 2016.