



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

# **Endodontia Regenerativa Como Alternativa Ao Tratamento Endodôntico Convencional: Uma Revisão Sistemática**

**Tiago Filipe Valente da Silva**

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina  
Dentária (Ciclo Integrado)**

**Gandra, 16 de setembro de 2022**

**Tiago Filipe Valente da Silva**

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina  
Dentária (Ciclo Integrado)**

# **Endodontia Regenerativa Como Alternativa Ao Tratamento Endodôntico Convencional: Uma Revisão Sistemática**

**Trabalho realizado sob a Orientação do Prof. Doutor Paulo  
Manuel Cruz Miller**

## **Declaração de Integridade**

Eu, Tiago Filipe Valente da Silva, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, pelo amor, carinho e aconselhamento que jamais faltaram em momento algum da minha vida e que, no quanto deles depender, certamente nunca faltarão.

Aos meus colegas, pelo espírito de grupo e pela união que desenvolvemos ao superar juntos os desafios que nos foram lançados no decorrer dos últimos 5 anos.

Aos professores, pela capacidade que demonstraram de se colocar mentalmente no lugar dos alunos com falta de conhecimento e de experiência, partilhando constantemente e sem filtros a sua sabedoria, contribuindo para o nosso desenvolvimento profissional com um espírito de camaradagem inigualável.

Aos meus amigos, tanto os que ainda estão ao meu lado, como aos que se distanciaram, por todos os bons momentos que passamos juntos e que contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal.

## Resumo

Introdução: Nos últimos anos têm vindo a desenvolver-se metodologias de tratamento que visam substituir o tratamento endodôntico não cirúrgico (TENC) em certas situações nas quais este está atualmente indicado, e que prometem a resolução da infeção, da sintomatologia e das lesões periapicais associadas à infeção pulpar.

Objetivos: Analisar o estado atual e futuras possibilidades da endodontia regenerativa em dentes permanentes maturos e imaturos necrosados e avaliar a performance clínica de tratamentos de endodontia regenerativa em dentes maturos e imaturos necrosados.

Material e métodos: Foram realizadas duas pesquisas na base de dados PubMed com os termos (“regenerative endodontics”) AND (“immature teeth”) e (“regenerative endodontics”) AND (“mature teeth”), assim como uma pesquisa manual pelas *guidelines* da *European Society of Endodontology*.

Resultados/Discussão: Dos 62 artigos encontrados, foram selecionados 41 que constam da bibliografia desta revisão. Foram descritos todos os objetivos e pontos fundamentais de um tratamento endodôntico regenerativo, bem como a eficácia deste tratamento, quer em dentes imaturos como em dentes maturos, assim como os protocolos descritos pela *American Association of Endodontists* e pela *European Society of Endodontology*, as estratégias disponíveis nos casos falhados de tratamentos endodônticos regenerativos (TER) e limitações atuais deste tratamento.

Conclusão: A endodontia regenerativa possui um enorme potencial para se tornar num tratamento endodôntico de primeira linha, apresentando uma boa performance clínica, comparável com a dos tratamentos endodônticos tradicionais e potenciando novas realidades, como a progressão do desenvolvimento radicular e a recuperação das funções de sensibilidade e de defesa da polpa dentária. Contudo, verifica-se uma falta de conhecimento, havendo a necessidade da realização de mais ensaios clínicos

com grandes amostras de pacientes, possibilitando o desenvolvimento de materiais e de protocolos que maximizem a previsibilidade dos TER.

Palavras-chave: Regenerative endodontics, mature teeth, immature teeth

## **Abstract**

Introduction: Over the last few years there has been the development of new treatment methods that seek to replace the traditional endodontic treatment options, promising to allow the resolution of the infection, of the symptoms and of the periapical lesions associated with the infection of the pulp.

Aim: To analyse the current state and future possibilities of regenerative endodontics in mature and immature permanent teeth with pulp necrosis and to evaluate the clinical performance of regenerative endodontic treatment in mature and immature permanent teeth with pulp necrosis.

Material and methods: Two searches were conducted on the PubMed database using the terms (“regenerative endodontics”) AND (“immature teeth”) e (“regenerative endodontics”) AND (“mature teeth”), as well as a manual search for the European Society of Endodontology guidelines.

Results/Discussion: Of the 62 articles found, 41 were selected. All the objectives and center points of regenerative endodontics were described, as well its efficacy both in mature and immature teeth. The protocols described by the *American Association of Endodontists* and the *European Society of Endodontology* were also included, as well as the available strategies for the management of failed regenerative endodontic treatment and its current limitations.

Conclusion: Regenerative endodontics have a huge potential to become a first line endodontic treatment, showing a good clinical performance, comparable with that of traditional endodontic treatments and propelling new realities in this field, such as resuming root development in teeth where it had been arrested and regaining of sensibility and defense functions in the tooth pulp. However, a lack of knowledge is

noticeable, revealing the need for more clinical trials with large samples, allowing for the development of new materials and protocols with the hope of improving the predictability of regenerative endodontic treatments.

Key words: Regenerative endodontics, mature teeth, immature teeth

## Índice geral

<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Material e métodos</b> .....	<b>2</b>
<b>4. Resultados</b> .....	<b>4</b>
<b>5. Discussão</b> .....	<b>10</b>
<b>5.1 Desinfecção</b> .....	<b>11</b>
5.1.1 Irrigantes .....	11
5.1.2 Medicação intracanal .....	12
<b>5.2 Recrutamento de células estaminais</b> .....	<b>13</b>
5.2.1 CEPD.....	14
5.2.2 CEDDE .....	14
5.2.3 CEPA.....	14
5.2.4 CELP .....	14
5.2.5 CEFD.....	14
<b>5.3 Fatores de crescimento</b> .....	<b>15</b>
5.3.1 Proteínas morfogénicas ósseas .....	15
5.3.2 <i>Transforming Growth Factor beta</i> .....	16
5.3.3 <i>Fibroblast Growth Factor</i> .....	16
5.3.4 <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> .....	16
5.3.5 <i>Stromal Cell- Derived Growth Factor</i> .....	16
5.3.6 <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i> .....	16
<b>5.4 Estabelecimento de um material de suporte</b> .....	<b>16</b>
5.4.1 Coágulo sanguíneo .....	17
5.4.2 Plasma rico em plaquetas (PRP) e outros concentrados plaquetários.....	17
5.4.3 Alginato.....	20
5.4.4 Ácido hialurónico.....	20



5.4.5 Quitosano.....	20
5.4.6 Colagénio .....	20
5.4.7 Hidroxiapatite.....	21
5.4.8 Materiais de suporte sintéticos.....	21
<b>5.5 Colocação de uma barreira coronal e restauração.....</b>	<b>22</b>
<b>5.6 TER de uma única sessão .....</b>	<b>22</b>
<b>5.7 TER com recurso a transplante celular .....</b>	<b>23</b>
<b>5.8 Eficácia da endodontia regenerativa em dentes permanentes imaturos.....</b>	<b>23</b>
<b>5.9 Aplicações da endodontia regenerativa além de dentes com necrose pulpar ..</b>	<b>25</b>
<b>5.10 Eficácia da endodontia regenerativa em dentes permanentes maduros.....</b>	<b>25</b>
<b>5.11 Protocolos existentes para a realização de TER .....</b>	<b>27</b>
5.11.1 Protocolo da <i>European Society of Endodontology</i> .....	27
5.11.2 Protocolo da <i>American Association of Endodontists</i> .....	29
<b>5.12 Gestão de casos falhados de TER .....</b>	<b>30</b>
<b>5.13 Limitações atuais da endodontia regenerativa .....</b>	<b>30</b>
5.13.1 Imprevisibilidade da maturação radicular .....	30
5.13.2 Natureza histológica do tecido neoformado.....	31
5.13.3 Inexistência de um material de suporte ideal.....	31
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>32</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1: Fluxograma da estratégia de pesquisa utilizada neste estudo. ....</b>	<b>3</b>
--	----------

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1: Dados Relativos aos Estudos Experimentais Selecionados .....</b>	<b>4</b>
---	----------



## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

BFGF = *Basic Fibroblast Growth Factor*

CEFD = Células estaminais do folículo dentário

CEFFD= Células estaminais de dentes decíduos esfoliados

CELP = Células estaminais do ligamento periodontal

CEPA = Células estaminais da papila apical

CEPD = Células estaminais da polpa dentária

CS = Coágulo sanguíneo

EDTA = *Ethylenediaminetetraacetic acid*

G-CSF = *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*

MTA = *Mineral trioxide aggregate*

PAD = Pasta antibiótica dupla

PAT = Pasta antibiótica tripla

PRF = *Platelet-rich fibrin*

PRP= Plasma rico em plaquetas

SDF-1 = *Stromal Cell Derived Factor*

TENC = Tratamento endodôntico não cirúrgico

TER = Tratamento endodôntico regenerativo

TGFβ1 = *Transforming Growth Factor beta 1*

VEGF = *Vascular Endothelial Growth Factor*

## 1. Introdução

Os dentes são órgãos altamente especializados com funções de mastigação, fonética, estética e manutenção da dimensão vertical da face.<sup>1</sup>

Devido à progressão da cárie dentária ou a um traumatismo, a polpa dentária pode infeccionar.<sup>2</sup> Tradicionalmente, o tratamento de eleição para dentes permanentes maduros com infeção pulpar é o tratamento endodôntico não cirúrgico (TENC), que implica a remoção da polpa necrosada, a preparação químico-mecânica do sistema de canais radiculares e a sua posterior obturação com um material inerte. No caso dos dentes permanentes imaturos, a terapia passa pela tentativa de encerramento do ápex dentário com recurso a hidróxido de cálcio, MTA, ou outros cimentos à base de silicato de cálcio através de um processo designado por “apexificação”.<sup>3</sup> Estes dentes têm a particularidade de possuir paredes radiculares finas, o que dificulta o TENC, nomeadamente no preparo mecânico dos canais.<sup>4</sup>

Apesar da grande vantagem de possibilitar manter as peças dentárias em boca, os TENC apresentam várias desvantagens, como a diminuição da resistência à fratura, a descoloração e a remoção completa de tecido pulpar, o que provoca a perda do mecanismo de propriocepção do dente. No caso dos dentes imaturos, verifica-se que as técnicas de apexificação não asseguram a maturação radicular, resultando em paredes frágeis que aumentam a suscetibilidade a fraturas, principalmente na região cervical.<sup>5,6</sup>

De forma a tentar colmatar as adversidades dos TENC, surge a terapia endodôntica regenerativa (TER). Este conjunto de estratégias tem como principal objetivo, além de manter a peça dentária em boca, restaurar a resposta positiva aos testes de vitalidade pulpar e, no caso dos dentes imaturos, retomar a maturação radicular, que culmina com o estreitamento do ápex. Apesar de a maior parte dos casos de estudo destes tratamentos tratarem-se de dentes imaturos, surgiram, recentemente, ensaios clínicos em dentes permanentes maduros.<sup>2</sup>

Admite-se que a endodontia regenerativa possa representar um marco na endodontia clínica moderna graças ao potencial para a restauração da resposta positiva aos testes

de vitalidade pulpar em dentes necrosados e para a maturação radicular em dentes imaturos.<sup>7</sup>

## **2. Objetivos**

- Analisar o estado atual e futuras possibilidades da endodontia regenerativa em dentes permanentes maduros e imaturos necrosados.
- Avaliar a performance clínica de tratamentos de endodontia regenerativa em dentes maduros e imaturos necrosados.

## **3. Material e métodos**

No dia 10 de abril de 2022 foram realizadas duas pesquisas na base de dados PubMed com os termos (“regenerative endodontics”) AND (“immature teeth”) e (“regenerative endodontics”) AND (“mature teeth”). Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis na íntegra, de língua inglesa, cujo conteúdo se enquadre no tema da revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos não disponíveis na íntegra, que não se enquadrem no tema da revisão, publicados fora do espaço de tempo referido.

Foi elaborada uma tabela com os dados dos artigos selecionados para análise (Tabela 1).

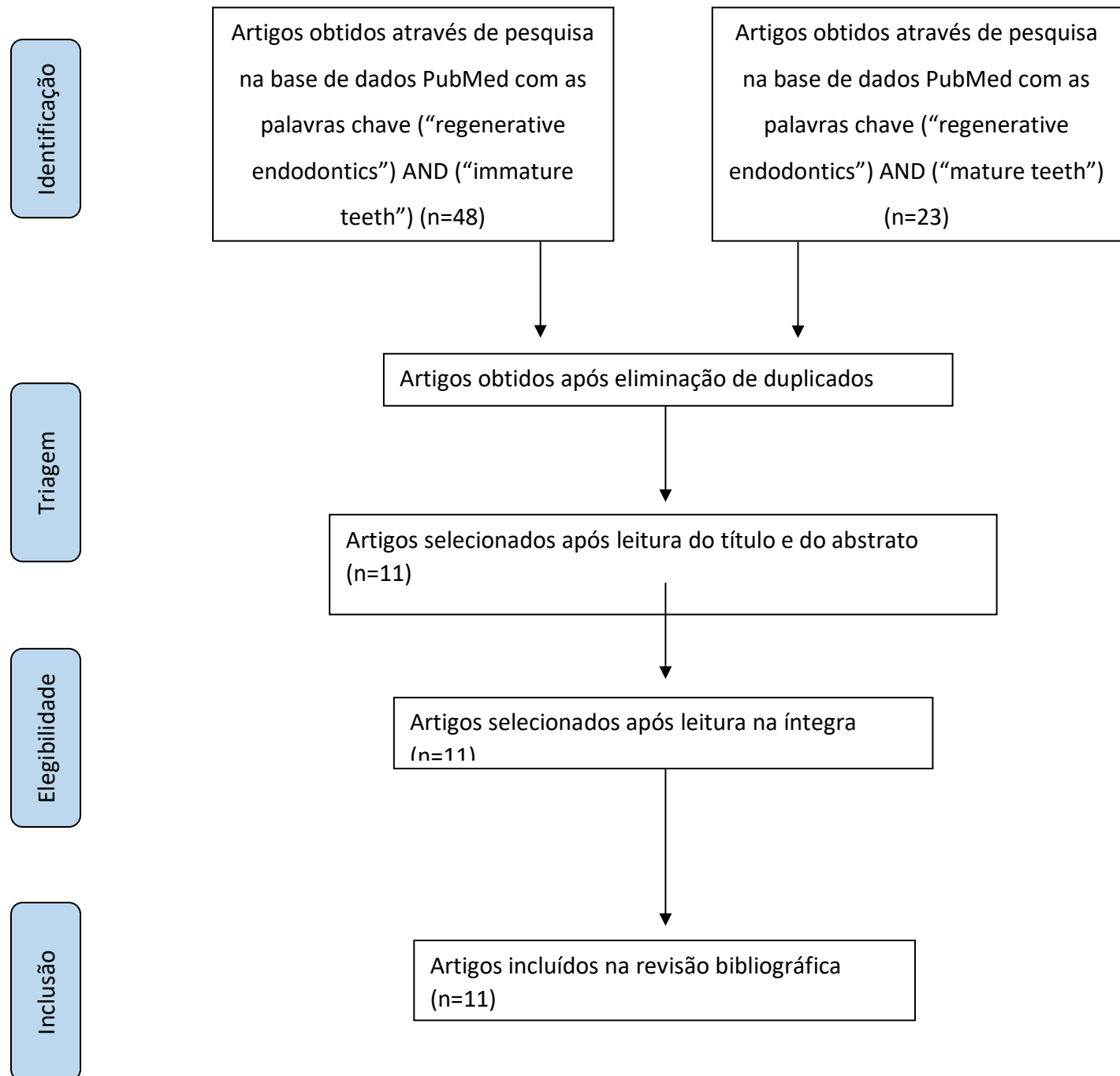


Figura 1: Fluxograma da estratégia de pesquisa utilizada neste estudo.

## 4. Resultados

Tabela 1: Dados Relativos aos Artigos Seleccionados para Análise

#	Título	Autores e ano de publicação	Objetivo	Materiais e métodos	Resultados	Conclusões
1	Assessment of pulp sensibility in the mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy with various scaffolds – Randomised clinical trial <sup>5</sup>	Mittal, N <i>et al.</i> (2021)	Avaliar e comparar a possibilidade de recuperação de sensibilidade pulpar em dentes maturos necrosados através de TER.	36 dentes maturos foram divididos em 4 grupos: sangramento periapical, fibrinica em plaquetas (PRF), colagénio e hidroxiapatite e tratados com TER. Foram realizados <i>follow-ups</i> ao final de 3, 6, 9 e 12 meses.	Todos os dentes mostraram melhorias ao nível radiográfico. Ao fim de 12 meses, 6 dentes do grupo PRF, 4 dentes do grupo colagénio, 3 dentes do grupo hidroxiapatite e 1 dente do grupo sangramento periapical mostraram resposta positiva ao teste de frio, mas não aos testes de calor e elétrico.	O TER provou ser efetivo em dentes maturos necrosados. A recuperação da sensibilidade ao frio em alguns dos dentes sugere a formação de tecido semelhante ao tecido pulpar.
2	Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial <sup>28</sup>	Brizuela, C <i>et al.</i> (2020)	Avaliar a eficácia e a segurança do uso de células estaminais do cordão umbilical encapsuladas em plasma pobre em plaquetas no TER de dentes maturos com necrose pulpar e com lesões apicais.	Dos 36 pacientes, 18 foram colocados num grupo TER e 18 num grupo TENC. Foram realizados <i>follow-ups</i> ao final de 6 e 12 meses.	Não foram identificados efeitos adversos em nenhum dos grupos. Ao final de 12 meses, os tratamentos foram eficazes em 100% dos dentes tratados (os dentes permaneceram em boca e as lesões apicais diminuíram de tamanho ou este diminuiu. Houve um aumento estatisticamente significativo da sensibilidade pulpar ao frio e ao calor no grupo TER.	O uso de células estaminais do cordão umbilical encapsuladas em plasma pobre em plaquetas é segura e eficaz em TER.

3	Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial <sup>25</sup>	Jiang, X <i>et al.</i> (2017)	Avaliar a eficácia do uso de uma membrana de colagénio como material de suporte em TER.	43 pacientes com um total de 46 dentes imaturos necrosados foram divididos aleatoriamente em 2 grupos. Ambos os grupos receberam TER, mas no grupo controlo não foi usada a membrana de colagénio. Foram realizados <i>follow-ups</i> de 3 em 3 meses até, pelo menos, 6 meses após a realização do TER.	Nos 43 dentes incluídos no follow-up final, houve diferenças estatisticamente significativas quanto à espessura da parede de dentina no terço médio da raiz (maior no grupo experimental).	A membrana de colagénio utilizada parecer favorecer a formação dentinária no terço médio da raiz. Rejeitou-se a hipótese nula de que a membrana de colagénio não promovia a formação dentinária em endodontia regenerativa.
4	Clinical Evidence for Regenerative Endodontic Procedures: Immediate versus Delayed Induction? <sup>27</sup>	Botero, T <i>et al.</i> (2017)	Comparar a eficácia de TER com indução de coágulo sanguíneo na primeira consulta com TER com indução de coágulo apenas na segunda consulta.	25 pacientes com um total de 28 dentes imaturos necrosados foram sujeitos a TER. 15 dentes foram tratados em 2 consultas, enquanto que nos restantes 13 houve indução de coágulo sanguíneo na primeira consulta. Foram realizados <i>follow-ups</i> ao final de 1, 3 e 12 meses.	Em 4 dos 13 dentes do grupo da indução imediata, esta não foi possível, pelo que foram tratados com apexificação com recurso a MTA. Ao final de 12 meses, houve uma taxa de sucesso de 71% no grupo de indução atrasada e de 33% no grupo de indução imediata (valores estatisticamente indiferentes). Ocorreram situações adversas leves a moderadas, como descoloração dentária em 13 dos 28 dentes tratados.	Este estudo ainda está a decorrer, pelo que não estão incluídas conclusões no mesmo. Será realizado um follow-up ao final de 24 meses, onde será avaliada a maturação radicular.

5	Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial <sup>22</sup>	Ulusoy, A <i>et al.</i> (2019)	Comparar a performance clínica de TER usando PRP, PRF, um tampão de plaquetas (TP) e coágulo sanguíneo.	88 incisivos centrais de 67 crianças saudáveis foram divididos em 4 grupos. Os concentrados plaquetários foram introduzidos sem indução de sangramento apical. Foram realizados <i>follow-ups</i> ao fim de 3 meses, 6 meses e anualmente, onde foram avaliados o comprimento e largura da raiz, a área radicular e a área radiográfica do canal. Este período durou, em média, 49 meses para cada paciente.	Com exceção de um dente no grupo PRF e um no grupo coágulo sanguíneo, os restantes dentes apresentaram altos níveis de sucesso clínico. 73,9% dos dentes demonstraram fechamento apical completo, com tendência a conicidade. A área radicular no grupo coágulo sanguíneo foi superior à dos grupos PRF e PRP. A área radiográfica do canal no grupo coágulo sanguíneo foi superior à dos restantes grupos.	O PRP, o PRF e o TP podem alcançar resultados clínicos semelhantes aos do coágulo sanguíneo, sem necessidade de induzir o sangramento apical e com menor tendência à obliteração do canal radicular.
6	Quantitative Assessment of Intracanal Regenerated Tissues after Regenerative Endodontic Procedures in Mature Teeth Using Magnetic Resonance Imaging: A Randomized Controlled Clinical Trial <sup>37</sup>	El-Kateb, N <i>et al.</i> (2020)	Avaliar a regeneração tecidual de dentes maturos necrosados após TER com instrumentação com limas Protaper Next até aos tamanhos X3 e X5.	18 dentes maturos foram selecionados. 9 foram tratados com TER com instrumentação até à lima X3 e 9 os restantes até à lima X5. Foram feitos <i>follow-ups</i> ao fim de 3, 6 e 12 meses com recurso a ressonância magnética para avaliar a quantidade de tecido regenerado nos terços médio e apical da raiz.	Em todos os dentes houve desaparecimento de sintomatologia e resolução da lesão periapical. Não houve diferenças significativas ao nível da formação de novos tecidos entre os dentes de ambos os grupos. Em ambos os grupos, mais de 60% dos dentes voltaram a apresentar sensibilidade pulpar.	É possível regenerar tecido pulpar em dentes maturos através do TER, assegurando os 3 objetivos da endodontia regenerativa. Não há diferenças estatisticamente significativas entre a regeneração tecidual em dentes com calibre apical de 0,3mm e de 0,5mm.
7	Regenerative Endodontic Procedure of Immature Permanent Teeth with Leukocyte and Platelet-rich Fibrin: A Multicenter Controlled Clinical Trial <sup>23</sup>	Meschi, N <i>et al.</i> (2021)	Avaliar o impacto da fibrina rica em plaquetas e leucócitos no TER de dentes imaturos.	23 dentes imaturos foram incluídos neste estudo e divididos em 2 grupos. Num dos grupos foi utilizada fibrina rica em plaquetas e leucócitos como complemento do TER e no outro não. Foram realizados	Foi conseguida a resolução das lesões periapicais em 50% dos dentes avaliados com CBCT. No grupo de teste, 55,6% dos dentes não apresentaram maturação radicular nem constrição apical.	O TER sem fibrina rica em plaquetas e leucócitos parece ser uma opção de tratamento viável para obter a resolução das lesões periapicais e para potenciar a maturação radicular em dentes

				<i>follow-ups</i> ao fim de 3, 6, 12, 24 e 36 meses.		permanentes imaturos necrosados.
8	Regenerative Endodontic Procedures in Necrotic Mature Teeth with Periapical Radiolucencies: A Preliminary Randomized Clinical Study <sup>35</sup>	Arslan, H <i>et al.</i> (2019)	Comparar os resultados radiográficos do TER com os do TENC em dentes maturos necrosados com radiolucência apical.	56 dentes maturos com necrose pulpar e radiolucências periapicais foram distribuídos igualmente por dois grupos: num dos grupos realizou-se TER e, no outro, TENC..	73,4% dos pacientes realizaram <i>follow-ups</i> até aos 12 meses. Não houve diferença significativa entre a eficácia do tratamento em ambos os grupos. No grupo TER, cerca de 50% dos dentes responderam positivamente ao teste elétrico de sensibilidade pulpar.	O TER tem o potencial para se tornar numa opção de tratamento para dentes maturos necróticos com grandes radiolucência periapicais.



9	Regenerative endodontic therapy of immature permanent molars with pulp necrosis: a cases series and a literature review <sup>32</sup>	Tzanetakis , G <i>et al.</i> (2021)	Apresentar 3 casos clínicos onde foi utilizado TER em molares permanentes imaturos e fazer uma revisão literária quanto à possibilidade da aplicação de TER em molares permanentes imaturos.	Três pacientes com 9, 10 e 11 anos foram submetidos a TER no dente 36. Foram realizados <i>follow-ups</i> ao fim de 6, 12, 18, 27 e 36 meses. Paralelamente, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Medline, Pubmed e Google Scholar	Dos 1080 artigos encontrados, 25 foram selecionados. Os dentes tratados permaneceram em boca, funcionais, sem sinais nem sintomas. Radiograficamente, verificou-se resolução das lesões periapicais e encerramento apical completo em 2 dos 3 casos. No caso em que este desfecho não se verificou, houve resolução da lesão pericapical e aumento da largura radicular, mas sem maturação completa na mesma. Adicionalmente, neste dente, os meios radiográficos permitiram detetar corpos radiopacos no terço apical do canal, o que sugere uma possível calcificação.	O TER pode ser aplicado em dentes posteriores imaturos com prognóstico possivelmente favorável. De momento, a fundamentação literária que garante a previsibilidade e reprodutibilidade dos TER é limitada.
10	Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study <sup>9</sup>	Lin, J <i>et al.</i> (2017)	Comparar a <i>performance</i> clínica do TER com a da apexificação em dentes imaturos com necrose pulpar e periodontite apical.	69 pacientes com dentes permanentes imaturos foram tratados com TER e 34 com apexificação. Foram realizados <i>follow-ups</i> ao fim de 3, 6, 9 e 12 meses.	Todos os casos tiveram sucesso clínico, mostrando-se assintomáticos e com desaparecimento de radiolucências periapicais. O grupo TER mostrou um aumento estatisticamente significativo no comprimento e na largura da raiz. Ainda neste	O TER tem resultados comparáveis aos da apexificação quanto à resolução de sintomas e ao desaparecimento de radiolucências periapicais. O TER potencia a maturação radicular.

					grupo, o aumento de tamanho da raiz foi maior em <i>dens evaginatus</i> do que em dentes com traumatismo.	
<b>1</b>	The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalization endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and cone beam computed tomography: a randomized controlled trial <sup>24</sup>	EISheshtawy, A <i>et al.</i> (2020)	Avaliar o uso de PRP em TER em dentes anteriores imaturos.	13 pacientes com dentes permanentes imaturos foram sujeitos a TER com PRP e 13 receberam TER apenas com coágulo sanguíneo.	Em ambos os grupos houve alterações no comprimento da raiz, na espessura dentinária da raiz, no diâmetro do forâmen apical, na área radicular radiográfica e no diâmetro da área periapical. As diferenças entre ambos os grupos não foram estatisticamente significativas.	O PRP é um material de suporte tão eficaz como o coágulo sanguíneo em TER.

## 5. Discussão

Historicamente, o conceito de “endodontia regenerativa” data de 1961, ano em que Nygaard-Östby estudou o potencial da regeneração do complexo pulpo-dentinário através do sangramento produzido por sobreinstrumentação apical. Em 2001, foi publicado um caso de estudo relativo a um procedimento designado por “revascularização” no qual se verificou a continuação do desenvolvimento radicular de um pré-molar imaturo.<sup>7</sup> Desde então, este método tem vindo a ser aprimorado e estudado e têm sido descritos protocolos para a realização do mesmo envolvendo diferentes materiais.

Antes de descrever o mecanismo de ação da endodontia regenerativa, bem como os procedimentos existentes neste campo, é importante compreender a etiologia da necrose pulpar, visto que é esta a condição na qual o TER é principalmente utilizado.

Normalmente, a necrose pulpar deve-se à ocorrência de traumatismos, à progressão da cárie dentária ou a malformações no desenvolvimento da peça dentária.<sup>8,9</sup>

Visto que a perda de um dente acarreta consequências como a perda da função mastigatória da peça dentária perdida, interferência com a fonética, alterações na respiração, alterações no desenvolvimento ósseo da maxila e/ou da mandíbula em pacientes jovens, a maior prioridade para um médico dentista é a preservação da peça dentária necrosada em boca, se possível.<sup>8</sup>

A endodontia regenerativa surge como uma alternativa aos tratamentos convencionais, com o potencial para conseguir resultados clínicos além da resolução da sintomatologia e a preservação do dente em boca.

Desta forma, foram definidos três grandes objetivos, por ordem decrescente de importância para os TER. O objetivo primário é o mesmo que o dos tratamentos endodônticos convencionais: a resolução da sintomatologia, a promoção da reparação dos tecidos afetados, a manutenção da peça dentária em boca e o bem-estar do paciente. O objetivo secundário aplica-se apenas a dentes imaturos e consiste na

progressão da maturação radicular. O objetivo terciário trata-se do restabelecimento da resposta positiva aos testes de vitalidade pulpar.<sup>7,8</sup>

Os protocolos utilizados em endodontia regenerativa assentam em 3 pontos fundamentais: a desinfecção, o recrutamento de células estaminais e estabelecimento de um material de suporte para a sua proliferação e diferenciação, seguido pela colocação de uma barreira coronal e restauração.<sup>8</sup>

### **5.1 Desinfecção**

À semelhança do que acontece nos tratamentos endodônticos convencionais, a eliminação de nichos microbiológicos e a esterilização dos canais radiculares é da maior importância em TER, de forma a evitar nova infecção pulpar e a promover a proliferação e a diferenciação das células estaminais.

Num artigo de revisão publicado em 2020, Fouad refere as qualidades de um agente antimicrobiano intracanal ideal: largo espectro de ação, biocompatibilidade, efeito anti-inflamatório, baixa concentração inibitória mínima, capacidade de infiltração no biofilme, efeito mínimo nas proteínas da matriz dentinária, reduzida descoloração do esmalte e da dentina, substantividade, efeito anti biofilme residual, capacidade de ser aplicado em materiais de suporte biodegradáveis e eficácia específica para a microflora de cada paciente.<sup>10</sup>

As substâncias antimicrobianas habitualmente utilizadas em TER podem ser classificadas em irrigantes e medicamentos intracanales.

#### **5.1.1 Irrigantes**

Os irrigantes mais utilizados são o hipoclorito de sódio, o EDTA e o digluconato de clorexidina.<sup>11</sup>

O hipoclorito de sódio é usado em 97% dos ensaios clínicos de TER. Apesar da sua capacidade antibacteriana, é de notar que este composto possui um grau de toxicidade que é proporcionalmente direto à concentração em que é utilizado. Desta forma, há a possibilidade de a viabilidade das células estaminais recrutadas ser reduzida pelo uso de hipoclorito de sódio, como foi demonstrado *in vitro*.<sup>8,10,11,12</sup>

O EDTA é um agente quelante da dentina. Foi demonstrado que a irrigação com este composto promove a migração das células estaminais em direção à dentina e a sua diferenciação em células semelhantes a odontoblastos. Adicionalmente, o EDTA provoca a libertação de TGF- $\beta$ 1, um fator que promove a migração, proliferação e diferenciação de células estaminais, além de possuir um efeito anti-inflamatório ao regular as citocinas pró-inflamatórias. A American Association of Endodontics recomenda a utilização de EDTA a 17%.<sup>1,10,11,13</sup>

À semelhança do hipoclorito de sódio, o digluconato de clorexidina possui um grau de toxicidade proporcionalmente direto à concentração em que é utilizado. In vitro, este efeito observou-se em concentrações até 10<sup>-3</sup>%, mas não nas concentrações de 10<sup>-6</sup>% nem de 10<sup>-7</sup>%.<sup>10,11</sup>

A American Association of Endodontists recomenda a utilização de hipoclorito de sódio numa concentração entre 1,5 e 3%, seguida da irrigação com EDTA na concentração de 17%.<sup>7,39</sup>

### 5.1.2 Medicação intracanal

Na grande maioria dos TER há 2 consultas. No final da primeira consulta está prevista a colocação de medicamentos intracanales, de forma a garantir a desinfeção do sistema de canais. Os medicamentos mais utilizados em TER são a pasta antibiótica tripla (PAT), a pasta antibiótica dupla (PAD) e o hidróxido de cálcio.<sup>11</sup>

A pasta antibiótica tripla é composta por ciprofloxacina, metronidazol e minociclina. Esta mistura de antibióticos é a mais utilizada em TER atualmente. Apesar da sua eficácia antimicrobiológica, o seu uso acarreta como possível efeito adverso a descoloração da dentina devido à ação da minociclina.<sup>1,10,11</sup>

De forma a evitar a descoloração da dentina, foi criada a pasta antibiótica dupla (PAD). Esta é composta apenas por ciprofloxacina e metronidazol e apresenta, também, bons resultados na eliminação de microrganismos do interior do sistema de canais, sem provocar efeitos adversos indesejáveis na viabilidade das células estaminais.<sup>2,10,11</sup>

O hidróxido de cálcio estimula a formação de dentina terciária. Alguns estudos indicam que este composto pode estimular a sobrevivência e a proliferação de células estaminais e potencializar a sua diferenciação em células osteogénicas e de aumentar a sua capacidade de mineralização.<sup>11,12</sup>

Têm sido utilizados outros antibióticos em estudos e em casos clínicos, tais como metronidazol + ciprofloxacina + cefaclor, metronidazol + ciprofloxacina + cefixima, metronidazol + ciprofloxacina + clindamicina, metronidazol + ciprofloxacina + doxiciclina, metronidazol + ciprofloxacina + amoxicilina, espiramicina + metronidazol e amoxicilina + ácido clavulânico.<sup>10</sup>

As consequências desfavoráveis do uso de antibióticos em TER são a descoloração da dentina, que está associado à utilização de minociclina e pode ser evitada ao não utilizar esta mistura, substituindo a minociclina por outro antibiótico, o desenvolvimento de resistência por parte das bactérias invasoras e o risco de ocorrência de reações alérgicas nos pacientes, pelo que deve ser obtida a história médica completa dos mesmos.<sup>1,14</sup>

## **5.2 Recrutamento de células estaminais**

A maturação radicular depende da estimulação de células estaminais mesenquimatosas por parte das células epiteliais internas da bainha epitelial de Hertwig. Nos dentes imaturos necrosados, a inibição da maturação está associada a danos na bainha epitelial de Hertwig e à influência das citocinas pró-inflamatórias na função das células estaminais da papila apical.<sup>7,15</sup>

Até ao momento foram identificadas cinco populações de células estaminais pós-natais com a capacidade de diferenciação em células semelhantes a odontoblastos: as células estaminais da polpa dentária (CEPD), as células estaminais de dentes decíduos esfoliados (CEDDE), as células estaminais da papila apical (CEPA), as células estaminais do ligamento periodontal (CELP) e as células estaminais do folículo dentário (CEFD).<sup>15, 16,</sup>

### 5.2.1 CEPD

As células estaminais da polpa dentária possuem capacidade de autorrenovação, e potencial de diferenciação em múltiplas linhagens, nomeadamente em odontoblastos, em células endoteliais capaz de formar vasos sanguíneos e em neurónios.<sup>1,4,15,17</sup>

### 5.2.2 CEDDE

As células estaminais de dentes decíduos esfoliados possuem capacidade de diferenciação em odontoblastos e neurónios, bem como uma capacidade de proliferação superior às das CEPD.<sup>1,15,17</sup>

### 5.2.3 CEPA

As células estaminais da papila apical possuem um potencial de diferenciação semelhante ao das CEPD e das CEDDE, exibindo, uma capacidade de proliferação superior à das CEPD, mas estando ausentes nos dentes maduros. Esta população tem uma grande capacidade de migração, quando estimulada para tal, e é capaz de formar tecido semelhante ao pulpar, proporcionando, ainda, um forte contributo na maturação radicular.<sup>4,5,15,17</sup>

Uma revisão sistemática verificou que os materiais à base de silicatos atualmente disponíveis, nomeadamente o MTA e o Biodentine potenciam a viabilidade, a migração, a proliferação e a diferenciação das CEPA em células odontogénicas e osteogénicas.<sup>18</sup>

### 5.2.4 CELP

As células estaminais do ligamento periodontal são responsáveis pela regeneração e pela manutenção da homeostasia desta estrutura. Esta população tem a capacidade de se diferenciar em células produtoras de tecido ósseo, de cemento e de ligamento periodontal, contribuindo para a resolução das lesões periapicais e para a maturação radicular.<sup>15,17,19</sup>

### 5.2.5 CEFD

As células estaminais do folículo dentário têm potencial osteogénico, de formar ligamento periodontal e, até, de se diferenciarem em odontoblastos. Desta forma, são tidas em consideração como células com potencial de ajuda na regeneração dentinária e na maturação radicular.<sup>15,17</sup>

Existem duas formas propostas para o recrutamento de células estaminais em endodontia regenerativa: o transplante celular e a sinalização celular.<sup>17</sup>

O transplante celular corresponde à introdução de células estaminais exógenas no interior dos canais radiculares, bem como de moléculas sinalizadoras e de materiais de suporte.<sup>15,17</sup> Os desafios associados ao transplante celular estão relacionados com o alto custo do procedimento, com a falta de conhecimento relativamente a estas células no que toca à sua cultura *in vitro* e com a observação de que as células transplantadas não reagem tão bem no que toca em dentes maduros, limitando a sua utilização aos dentes permanente imaturos.<sup>15</sup>

A sinalização celular trata-se da indução da libertação de moléculas quimiotáticas e de fatores de crescimento através de irrigantes como o EDTA, seguida da sobreinstrumentação apical de forma a estabelecer um material de suporte, neste caso, o coágulo sanguíneo, para a proliferação das células recrutadas.<sup>15,17</sup> A grande vantagem da sinalização celular corresponde à utilização de células do próprio paciente, reduzindo o custo do tratamento e eliminando quaisquer problemas éticos que possam surgir no caso do transplante de células estaminais exógenas.<sup>2</sup> As limitações desta estratégia prendem-se com a imprevisibilidade dos seus resultados no que toca à histologia dos tecidos neoformados e com a sua dependência da vitalidade das populações de células estaminais que são recrutadas.<sup>15</sup>

### **5.3 Fatores de crescimento**

Os fatores de crescimento que permitem a proliferação das células estaminais recrutadas são os seguintes:

#### **5.3.1 Proteínas morfogénicas ósseas**

São responsáveis pela sinalização entre o epitélio e o mesênquima aquando do desenvolvimento dentário, assim como pela definição da morfologia da coroa dentária. A literatura indica que algumas proteínas deste grupo contribuem para a proliferação de células estaminais e para a sua diferenciação em odontoblastos e osteoblastos.<sup>4,19</sup>



### 5.3.2 Transforming Growth Factor beta

Esta família de moléculas sinalizadoras está envolvida em vários eventos celulares, nomeadamente na diferenciação odontoblástica, na proliferação e diferenciação das CEPD e na secreção de matriz dentinária, bem como na regulação da resposta imunitária.<sup>1,4,19</sup>

### 5.3.3 Fibroblast Growth Factor

O bFGF potencia a migração, proliferação e diferenciação odontoblástica das CEPD, podendo ser incorporado em materiais de suporte. Está associado à neoformação de tecidos semelhantes ao tecido pulpar.<sup>19</sup>

### 5.3.4 Vascular Endothelial Growth Factor

Como o nome indica, o VEGF tem um papel importante na angiogénese, mediando a diferenciação de CEDDE em células endoteliais. Foi, ainda, demonstrado, que este efeito também se aplica às CEPA.<sup>4,19</sup>

### 5.3.5 Stromal Cell- Derived Growth Factor

O SDF-1 está principalmente envolvido em processos de quimiotaxia e na diferenciação de várias células estaminais mesenquimatosas e hematopoiéticas. O potencial da aplicação deste fator na endodontia regenerativa está associado ao seu papel na migração e diferenciação de CEPD, contribuindo para a vascularização, inervação e deposição de matriz dentinária.<sup>1,4,19</sup>

### 5.3.6 Granulocyte-colony stimulating factor

O G-CSF é responsável pelo recrutamento de CEPD com alto grau de proliferação. Os seus efeitos são comparáveis aos do FGF.<sup>1,11,19</sup>

## **5.4 Estabelecimento de um material de suporte**

As células estaminais recrutadas necessitam de um material de suporte que lhes confira a adesão necessária para a sua replicação e diferenciação. Além desta característica, o material de suporte ideal deve ser biocompatível, deve ser endógeno ou prefabricado de uso fácil, guardado em embalagens estéreis, adaptável ao formato dos canais radiculares, selável com materiais biocerâmicos e deve evitar o desconforto do paciente.<sup>4</sup>

Podemos dividir estes materiais em três tipos: autólogos, naturais e sintéticos.<sup>4</sup>

#### 5.4.1 Coágulo sanguíneo

É um material autólogo, obtido através da sobreinstrumentação do canal além do comprimento de trabalho. O uso deste material implica a entrada de fatores hemostáticos no interior do canal, criando um coágulo de fibrina que sustenta as células estaminais e permite a sua proliferação. O coágulo sanguíneo destaca-se pelo seu baixo custo e facilidade de aplicação, mas tem como desvantagens a instabilidade e a dificuldade de obtenção em alguns pacientes.<sup>3,4,19</sup>

#### 5.4.2 Plasma rico em plaquetas (PRP) e outros concentrados plaquetários

O PRP é um material autólogo, resultante da colheita de sangue do paciente seguida da centrifugação do mesmo de forma a obter um material com alta concentração de plaquetas. Posteriormente, o PRP pode ser introduzido no canal acoplado a uma solução salina com cloreto de cálcio e trombina bovina ou através de uma esponja de colagénio. As plaquetas contribuem para uma abundância de fatores de crescimento no interior do canal, potenciam a revascularização e o PRP é um material de baixo custo, mas há alguma dificuldade na colheita de sangue do paciente e a força mecânica deste composto pode ser insuficiente.<sup>2,4</sup>

Uma meta-análise efetuada por Murray em 2018 concluiu que os concentrados plaquetários autólogos são materiais de suporte possuem uma eficácia semelhante à do coágulo sanguíneo em TER, constituindo alternativas viáveis para este tratamento.<sup>20</sup>

Num artigo de revisão datado de 2021, Riaz e Shah concluíram que não existem vantagens significativas quanto ao uso de concentrados plaquetários autólogos, comparativamente ao uso de um coágulo sanguíneo.<sup>21</sup>

Um ensaio clínico realizado por Ulusoy *et al.* publicado em 2019 procurou comparar a eficácia da utilização do coágulo sanguíneo com a do PRP, da fibrina rica em plaquetas (PRF) e de um *plug* de plaquetas no TER de dentes imaturos necrosados. 88 dentes foram divididos igualmente por 4 grupos, consoante o material de suporte utilizado. Na primeira consulta foi realizada a cavidade de acesso, seguida de irrigação com hipoclorito de sódio e aplicação de pasta antibiótica tripla. Na segunda consulta, 4

semanas após a primeira, foi avaliada a presença de infeção. Se esta estivesse ausente, o tratamento prosseguiria, com irrigação com EDTA e indução de sangramento apical ou aplicação de concentrado plaquetário. A consulta terminou com a aplicação de uma barreira coronal de MTA, forramento da cavidade com ionómero de vidro e restauração definitiva com compósito. Foram realizados *follow-ups* de 3 em 3 meses durante o primeiro ano e de 6 em 6 meses daí em diante. 2 dentes, um do grupo PRF e um do grupo coágulo sanguíneo (CS) apresentaram sintomatologia ao final de pouco mais de um ano. Os restantes dentes mostraram-se assintomáticos clínica e radiograficamente. Independentemente do material de suporte utilizado, todos os grupos exibiram uma *performance* clínica semelhante no que diz respeito aos parâmetros analisados, nomeadamente o encerramento apical, a forma cónica natural do ápice radicular (com a exceção do grupo *plug* de plaquetas, onde houve menos ápices com forma cónica natural que no grupo CS), a resposta a testes de vitalidade pulpar, a área radiográfica da raiz e a área do canal radicular. Concluiu-se que os concentrados plaquetários autólogos possuem uma eficácia semelhante à do coágulo sanguíneo, com a vantagem de não necessitarem da indução de sangramento apical.<sup>22</sup>

Outro ensaio clínico, publicado em 2021 por Meschi *et al.*, procurou comparar a eficácia da utilização de fibrina rica em plaquetas e leucócitos com a do coágulo sanguíneo. Dos 23 dentes imaturos necrosados selecionados, 9 foram tratados com recurso a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (grupo teste) e 14 com coágulo sanguíneo (grupo controlo). Na primeira consulta em ambos os grupos foi realizada a abertura da cavidade de acesso, irrigação com hipoclorito de sódio, aplicação de hidróxido de cálcio intracanal e restauração provisória com ionómero de vidro. Na segunda consulta do grupo CS foi feita a irrigação com EDTA e indução do sangramento apical. Posteriormente foi colocado um *Collaplug* sobre o coágulo e o cimento *Pure Portland Med-PZ* foi utilizado como substituto do MTA. Após o forramento da cavidade com ionómero de vidro, foi feita a restauração definitiva a compósito. Na segunda consulta do grupo fibrina rica em plaquetas e leucócitos, foi feita a colheita sanguínea no paciente e a centrifugação do sangue obtido. Após a irrigação com EDTA, foi induzido o sangramento apical e aplicou-se a fibrina rica em plaquetas e leucócitos. Neste grupo

não foi aplicado o *Collaplug*, mantendo-se os outros procedimentos restauradores realizados no grupo CS. Foram realizados *follow-ups* ao fim de 3, 6, 12, 24 e 36 meses. Três dentes no grupo teste apresentaram reações de *flare-up* no primeiro ano após o TER. Todos os dentes foram mantidos em boca e, no caso de insucesso deste tratamento, foi possível realizar a apexificação. Houve resolução das lesões periapicais em cerca de 90% dos dentes tratados, sem diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos. O desenvolvimento radicular no grupo controlo foi estatisticamente superior ao do grupo teste. Concluiu-se que o TER com CS é uma boa opção para obter resolução das lesões periapicais, da sintomatologia, e para potenciar a maturação radicular.<sup>23</sup>

Noutro ensaio clínico, ElSheshtawy *et al.* procuraram avaliar a eficácia do PRP em TER em dentes permanentes imaturos. 22 pacientes foram distribuídos igualmente em dois grupos: PRP (grupo teste) e CS (grupo controlo). Na primeira consulta de ambos os grupos foi realizada a abertura da cavidade de acesso, a extirpação da polpa necrosada e a instrumentação mínima dos canais com limas H. Seguidamente, os canais foram irrigados com hipoclorito de sódio e foi aplicada PAT no interior dos mesmos. No final da consulta, foi colocada uma bola de algodão no fundo da cavidade e restaurou-se com Coltosol. Na segunda consulta do grupo PRP, foi feita a colheita sanguínea e preparação do PRP, que foi, de seguida, injetado no interior dos canais. Na segunda consulta do grupo CS foi realizada a sobreinstrumentação apical com uma lima 20K 2mm além do foramen apical. Ambos os procedimentos acabaram com a colocação de um tampão de colagénio sobre o material de suporte, aplicação de MTA sobre o tampão e restauração com Coltosol. Ao final de pelo menos 24h, foi feita a restauração definitiva com ionómero de vidro e compósito. Foram realizados *follow-ups* ao fim de 3, 6, 9 e 12 meses. Ao final de 2 meses, 2 elementos do grupo CS e 1 do grupo PRP exibiram sinais de reinfecção, optando-se pela apexificação nesses casos. A taxa de sucesso da resolução das lesões periapicais e da sintomatologia foi de 90%. Nenhum dos dentes tratados testou positivo nos testes de vitalidade pulpar. Radiograficamente, verificou-se maturação radicular estatisticamente semelhante em ambos os grupos. Concluiu-se que a *performance* clínica do PRP é semelhante à do CS.<sup>24</sup>

#### 5.4.3 Alginato

O alginato é um material natural e biocompatível com um baixo custo associado. Por si só, este material reduz a viabilidade das células estaminais e tem uma força mecânica insuficiente.<sup>4</sup>

#### 5.4.4 Ácido hialurónico

O ácido hialurónico é um material natural composto por unidades de ácido D-glucurónico e de N-acetil-D-glicosamina, que são componentes da matriz extracelular e que têm a capacidade de ativar vias de migração, atraindo células estaminais para o canal radicular. É um material biocompatível, biodegradável, que promove a odontogênese, com capacidade de adaptação à morfologia do canal radicular e cuja degradação produz fatores angiogénicos, mas tem uma força mecânica insuficiente, é hipersensível e reduz a viabilidade das células estaminais.<sup>4,19</sup>

#### 5.4.5 Quitosano

O quitosano é um material natural semelhante a alguns constituintes da matriz extracelular. Caracteriza-se pela sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixa citotoxicidade, baixa imunogenicidade, largo espectro antibacteriano e boas propriedades mecânicas, além de potenciarem a viabilidade e a diferenciação odontogénica das células estaminais. Tem como únicas desvantagens o seu complexo processo de gelificação e a sua baixa força mecânica.<sup>4,19</sup>

#### 5.4.6 Colagénio

O colagénio é um material bioativo e biocompatível que facilita a adesão, proliferação e diferenciação das células estaminais, que tem como desvantagens a sua baixa força mecânica, a sua degradação irregular e a formação de tecidos semelhantes a tecido conjuntivo em vez de dentina.<sup>4</sup> No entanto, existe evidência literária de que houve diferenciação odontoblástica por parte das CEDDE, juntamente com a formação de cristais de apatite com a utilização de um hidrogel de colagénio.<sup>19</sup>

Num ensaio clínico publicado em 2017 por Jiang *et al.* procurou-se avaliar o potencial de uma membrana de colagénio obtida a partir de porcos como material de suporte em TER. 46 dentes imaturos necrosados foram distribuídos por 2 grupos aleatoriamente. Na

primeira consulta em ambos os grupos foi realizada a abertura da cavidade de acesso, irrigação com hipoclorito de sódio, aplicação de hidróxido de cálcio intracanal e restauração provisória com ionómero de vidro. Na segunda consulta do grupo controlo, foi efetuada a irrigação com EDTA e a indução do sangramento periapical. De seguida, recobriu-se com MTA e fez-se a restauração definitiva com compósito. O procedimento do grupo experimental foi semelhante ao do grupo controlo, com a exceção da adição da membrana de colagénio sobre o coágulo sanguíneo. Foram realizados *follow-ups* de 3 em 3 meses durante pelo menos 6 meses. Todos os dentes mostraram-se assintomáticos e com resolução das lesões periapicais. Em ambos os grupos houve maturação radicular, sem diferenças estatisticamente significativas. Concluiu-se que é possível utilizar uma membrana de colagénio em conjugação com o coágulo sanguíneo, de forma a prevenir o deslocamento apical do MTA.<sup>25</sup>

#### 5.4.7 Hidroxiapatite

Um ensaio clínico publicado por Mittal *et al.* em 2021 procurou avaliar a *performance* da hidroxiapatite, da PRF e do colagénio como materiais de suporte em TER de dentes permanente maduros. 36 dentes foram igualmente distribuídos por 4 grupos: hidroxiapatite, PRF, colagénio e CS. Na primeira consulta foi realizada a abertura da cavidade de acesso, a instrumentação dos canais com limas K, a irrigação com hipoclorito de sódio, a aplicação de PAD e a restauração provisória com ionómero de vidro. Na segunda consulta foi realizada a irrigação com EDTA e a indução de sangramento apical. Após a formação do coágulo, foram aplicados os materiais de suporte em todos os grupos além do grupo CS. Foi colocado Biodentine sobre o coágulo, forrou-se a cavidade com cimento de ionómero de vidro e restaurou-se definitivamente com compósito. Foram realizados follow-ups de 3 em 3 meses ao longo de um ano. Houve resolução dos sinais e sintomas de todos os dentes, bem como resolução das lesões periapicais. No final do estudo, houve recuperação da sensibilidade dentária ao frio em todos os grupos, com diferenças estatisticamente insignificantes entre eles.<sup>5</sup>

#### 5.4.8 Materiais de suporte sintéticos

Neste grupo destacam-se as microsferas nanofibras de ácido L-lático, as nanopartículas de ácido lático-co-ácido glicólico polietileno glicol e o VitroGel 3D. Todos

estes materiais são biodegradáveis e possuem baixa toxicidade, mas o seu alto custo a falta de fatores quimiotáticos tornam-nos numa alternativa pouco estudada em TER.<sup>4,19</sup>

### **5.5 Colocação de uma barreira coronal e restauração**

Após o estabelecimento do material de suporte que permitirá a sustentação das células estaminais, é necessário isolar o canal, de forma a evitar a exposição ao meio exterior e, conseqüentemente, a reinfeção bacteriana. Para este passo, estão recomendados os materiais biocerâmicos, como o MTA e o Biodentine. Estudos *in vitro* demonstraram que estes cimentos induzem a proliferação e a diferenciação odontoblástica das CEPA. O Biodentine tem como principais vantagens o reduzido tempo de presa, comparativamente com o MTA, e o facto de não descolorar a peça dentária, ao contrário do MTA, quando colocado acima da junção esmalte-cimento. Finalmente, deve ser realizada a restauração definitiva do dente tratado.<sup>8,26</sup>

### **5.6 TER de uma única sessão**

Os passos até aqui apresentados correspondem aos previstos na modalidade mais comum em TER, que corresponde à realização de duas consultas: uma primeira para eliminar a infeção e uma segunda para criar um microambiente favorável para a proliferação e diferenciação das células estaminais. No entanto, em 2017, Botero *et al.* publicaram um ensaio clínico onde procuraram comparar a eficácia de um protocolo de uma única sessão com a da realização de duas consultas. 28 dentes permanente imaturos necrosados foram distribuídos por 2 grupos: indução imediata e indução retardada. Na primeira consulta de ambos os grupos, foi realizada a abertura da cavidade de acesso, a irrigação com hipoclorito de sódio e a instrumentação mínima dos canais, seguida de irrigação com EDTA. No grupo de indução imediata, foi realizada a indução de sangramento apical, seguida da colocação de um penso de colagénio sobre o CS e do recobrimento com MTA e restauração com ionómero de vidro; os pacientes em que o sangramento não foi conseguido foram transferidos para o grupo de indução retardada. No grupo de indução retardada, usou-se hidróxido de cálcio como medicamento intracanal e foi feita uma restauração provisória com ionómero de vidro. Na consulta seguinte, realizou-se a indução de sangramento apical, tal como no grupo de indução imediata. Foram realizados *follow-ups* ao fim de 3, 12 e 24 meses.

Apesar de o estudo ainda estar a decorrer, à data da publicação, não houve diferenças estatisticamente significativas entre a taxa de sucesso de ambos os grupos, mas é de notar que a maior parte da etiologia da necrose dos dentes tratados correspondia a trauma.<sup>27</sup>

### **5.7 TER com recurso a transplante celular**

Como já foi referido, um dos meios propostos para o recrutamento de células estaminais é o transplante celular. Este método tem como principal vantagem a possibilidade de seleção das populações de células a introduzir no espaço pulpar<sup>1,7</sup> e as principais desvantagens correspondem a dificuldades nos processos de recolha, processamento, armazenamento e transporte de células estaminais, aumentando o custo do tratamento.<sup>3</sup>

Apesar das dificuldades adjacentes a este processo, Brizuela *et al.* procuraram avaliar a segurança e a eficácia da utilização de células estaminais mesenquimatosas oriundas do cordão umbilical no TER de dentes permanentes maduros. Desta forma, neste ensaio clínico, 36 pacientes foram igualmente distribuídos por 2 grupos: um onde foi realizado tratamento endodôntico não cirúrgico e outro onde foi realizado TER. Foram realizados follow-ups ao final de 6 e 12 meses. Ao final de um ano, todos os dentes tratados permaneceram em boca, com resolução da sintomatologia e resolução, ou, pelo menos, estagnação das lesões periapicais. Houve alterações estatisticamente significativas quanto à sensibilidade dos dentes tratados com TER aos testes de vitalidade pulpar. Concluiu-se que o transplante de células estaminais mesenquimatosas oriundas do cordão umbilical é uma alternativa viável para a endodontia regenerativa.<sup>28</sup>

### **5.8 Eficácia da endodontia regenerativa em dentes permanentes imaturos**

Kahler *et al.* e Tong *et al.* realizaram revisões bibliográficas de forma a avaliar a eficácia do TER em dentes imaturos com necrose pulpar. Ambos estes trabalhos concluíram que, apesar da alta eficácia do TER na resolução da sintomatologia e das lesões periapicais, é necessária a realização de estudos padronizados e com um grande número de pacientes de forma a avaliar melhor alguns dos resultados da endodontia regenerativa,



nomeadamente a maturação radicular, que se mostrou variável entre pacientes nos estudos analisados.<sup>29, 30</sup>

Uma revisão bibliográfica de Torabinejad *et al.* publicada em 2017 procurou comparar a eficácia do TER com a da apexificação com MTA, concluindo que não houve diferenças estatisticamente significativas entre a sobrevivência dos dentes após ambos os tratamentos, nem entre a taxa de sucesso de ambos os tratamentos, apesar da falta de estudos comparativos entre estas modalidades de tratamento.<sup>31</sup>

Um ensaio clínico publicado por Lin *et al.* em 2017 procurou comparar a eficácia do TER com a da apexificação com MTA. Para tal, 103 dentes foram divididos de forma não equitativa por dois grupos: 69 dentes foram tratados com TER, enquanto que nos restantes 34 foi realizada a apexificação com recurso a MTA. No grupo TER foi realizado um protocolo de duas sessões, com abertura da cavidade de acesso, irrigação com hipoclorito de sódio e EDTA e aplicação de PAT. Na segunda sessão, 3 semanas depois da primeira, foi induzido o sangramento apical e foi colocada uma barreira de colagénio sobre o coágulo obtido. Posteriormente, foi realizada uma restauração provisória com ionómero de vidro, que viria a ser substituída por uma restauração definitiva ao fim de 7 dias. Todos os dentes tratados tiveram resolução da sintomatologia e de quaisquer lesões periapicais. Os dentes do grupo TER apresentaram um aumento do comprimento e da espessura radicular estatisticamente superiores aos dentes do grupo apexificação. O encerramento apical não foi estatisticamente diferente entre ambos os grupos. É de notar que nenhum dos dentes tratados tinha a cárie como fator etiológico da necrose pulpar. Concluiu-se que ambos os tratamentos têm eficácia semelhante na resolução de sintomas e de lesões periapicais e que o TER promoveu melhores resultados quanto à maturação radicular.<sup>9</sup>

Tzanetakis *et al.* publicaram em 2020 um artigo onde foram apresentados 3 casos clínicos correspondentes a pacientes com idades entre os 9 e os 11 anos com primeiros molares inferiores com necrose pulpar. Na primeira consulta foi realizada a cavidade de acesso, a irrigação com hipoclorito de sódio e a instrumentação mínima dos terços cervical e médio dos canais. Na segunda consulta foi realizada a irrigação com

hipoclorito de sódio e EDTA e a indução de sangramento apical. O coágulo obtido foi selado com MTA e foi marcada uma nova consulta para a efetuação da restauração definitiva. Num dos casos, ao final de 18 meses foi possível observar a resolução das lesões periapicais e a maturação radicular com encerramento apical. Noutro caso, a resolução das lesões periapicais foi detetada ao final de 12 meses, bem como a formação apical completa. No último caso, houve resolução das lesões periapicais, mas a maturação radicular mostrou-se incompleta, com a formação de corpos radiopacos no terço apical, sugerindo possível calcificação. Concluiu-se que o TER é eficaz no tratamento de molares permanentes imaturos com necrose pulpar.<sup>32</sup>

Uma revisão bibliográfica de casos bem-sucedidos de TER publicada em 2021 por Alghamdi e Alsulaimani procurou identificar fatores que possam contribuir para o aumento da taxa de sucesso do TER, concluindo que a seleção de casos para a aplicação de protocolos de endodontia regenerativa e a qualidade dos mesmos são fatores fundamentais para o sucesso do TER.<sup>33</sup>

### **5.9 Aplicações da endodontia regenerativa além de dentes com necrose pulpar**

A grande indicação da endodontia regenerativa corresponde a dentes permanentes imaturos com ou sem lesões periapicais. Uma revisão bibliográfica publicada em 2020 por Schmalz *et al.* concluiu que não é vantajoso substituir a pulpotomia parcial, quando indicada, por exemplo, em caso de exposição pulpar, pelos tratamentos regeneradores abordados nesta revisão bibliográfica e que há ainda falta de literatura relativa à aplicação de TER em caso de pulpíte irreversível.<sup>34</sup>

### **5.10 Eficácia da endodontia regenerativa em dentes permanentes maduros**

Nos últimos anos têm sido realizados ensaios clínicos relativos à aplicação dos procedimentos em endodontia regenerativa a dentes permanentes maduros necrosados.

Um destes estudos foi realizado por Arslan *et al.* e procurou comparar a eficácia do TER com a do TENC em dentes permanentes maduros necrosados com zonas radiolúcidas periapicais. Para tal, 56 dentes permanentes maduros com radiolucências periapicais foram divididos igualmente em 2 grupos: um grupo de TER e um grupo de TENC. Na

primeira consulta do grupo TER foi realizada a abertura da cavidade de acesso e a instrumentação dos canais, juntamente com a irrigação dos canais com 2ml de hipoclorito de sódio a 1% entre a utilização de cada lima. No final da instrumentação, foi realizada nova irrigação com 5ml de hipoclorito de sódio a 1% e EDTA a 5%. Foi aplicada PAT nos canais preparados. 3 semanas depois, teve lugar a segunda consulta, onde, após aplicação de anestesia sem vasoconstritor, foi feita a irrigação dos canais com 2ml de EDTA a 5%. Posteriormente, foi realizada a sobreinstrumentação de forma a induzir o sangramento apical, seguida da colocação de uma bola de algodão para ajudar a formação de um coágulo e a aplicação de MTA 3mm abaixo da junção esmalte-cimento. Finalmente, foi colocada uma bola de algodão sobre o MTA e fez-se uma restauração temporária, que viria a ser substituída por uma restauração definitiva em compósito no dia seguinte, após a presa do MTA. Foram realizados *follow-ups* ao longo de um ano após o tratamento. Dos 49 pacientes originalmente incluídos no estudo, apenas 36 compareceram nas consultas de reavaliação até à data estipulada, correspondendo a 26 dentes do grupo TER e a 20 dentes do grupo TENC. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos no que toca à resolução da sintomatologia e das lesões periapicais. 50% dos dentes do grupo TER apresentaram resposta positiva ao teste elétrico de sensibilidade pulpar.<sup>35</sup> Estes resultados parecem ir de encontro aos obtidos por Mittal *et al.* no seu ensaio clínico acerca da utilização de vários materiais de suporte no TER de dentes maduros necrosados e à conclusão descrita por Glynis *et al.* numa revisão sistemática sobre o TER de dentes maduros necrosados, onde se concluiu que o TER é uma alternativa viável para o seu tratamento.<sup>5,36</sup>

Outro ensaio clínico realizado por El-Kateb *et al.* em 2020 quantificou o tecido formado através do TER de dentes maduros, comparando o mesmo em dentes com canais instrumentados até um calibre apical de 0,3mm e em dentes com canais instrumentados até um calibre apical de 0,5mm. Desta forma, 18 dentes maduros foram divididos igualmente em dois grupos: um com instrumentação até à lima X3 do sistema Protaper Next e um com instrumentação até à lima X5 do mesmo sistema. Na primeira consulta foi realizada a abertura da cavidade de acesso, a irrigação com 20ml de hipoclorito de sódio a 1,5% e a instrumentação dos canais até ao calibre apical previamente

determinado. No final da consulta, foi aplicado hidróxido de cálcio nos canais. Na consulta seguinte, após administração de anestesia sem vasoconstritor, foi realizada a irrigação com 20ml de hipoclorito de sódio a 1,5% e com 20ml de EDTA a 17%. Seguidamente, foi induzido o sangramento periapical e após a verificação da formação do coágulo foi aplicado Biodentine sobre o mesmo e realizada uma restauração definitiva a compósito, sobre uma base de ionómero de vidro. Foram realizados *follow-ups* ao final de 3, 6, 9 e 12 meses. Verificou-se que em todos os dentes tratados houve resolução da sintomatologia e das lesões periapicais. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a quantidade de tecido formado entre ambos os grupos. Usaram-se os dentes contralaterais dos dentes tratados como termo de comparação para a quantidade de tecido presente nos terços médio e apical dos canais. Inicialmente, verificou-se que esta era menor nos dentes necrosados, mas que 6 meses após o tratamento tinha aumentado, assemelhando-se à quantidade de tecido nos terços médio e apical dos canais dos dentes contralaterais saudáveis. Verificou-se, ainda, que em ambos os grupos, em mais de 60% dos dentes tratados houve recuperação da sensibilidade pulpar ao teste de frio e ao teste elétrico. Concluiu-se que o TER tem o potencial de atingir os seus 3 objetivos e que é possível a formação de tecido semelhante ao tecido pulpar normal em dentes maduros.<sup>37</sup>

### **5.11 Protocolos existentes para a realização de TER**

Até à data, tanto a *European Society of Endodontology* como a *American Association of Endodontists* publicaram *guidelines* correspondentes a protocolos a usar no TER de dentes imaturos necrosados.

#### **5.11.1 Protocolo da *European Society of Endodontology***

Este protocolo deve ser aplicado em dentes com necrose pulpar e com formação radicular incompleta. Está contraindicado em dentes recentemente reimplantados, em dentes impossíveis de isolar adequadamente e em dentes com perda extensa de tecido coronal. Não existem dados na literatura relativamente efetuação de TER em dentes luxados e aconselha-se a realização de procedimentos endodônticos convencionais em pacientes medicamente comprometidos (nível ASA III ou superior) com dentes permanentes imaturos necrosados.

### Primeira consulta

- Diagnóstico;
- Limpeza do dente;
- Anestesia, se necessário;
- Isolamento do campo operatório;
- Abertura da cavidade de acesso;
- Remoção de tecido pulpar necrosado ou solto, evitando a instrumentação dos canais;
- Irrigação com 20ml de hipoclorito de sódio a 1,5-3%, podendo ser necessária irrigação adicional na presença de sangramento ou de exsudação;
- Irrigação com 5ml de solução salina;
- Secagem com pontas de papel;
- Irrigação com 20ml de EDTA a 17%;
- Introdução de hidróxido de cálcio nos canais;
- Selamento coronal

### Segunda consulta (2 a 4 semanas depois)

- Se os sinais de inflamação ainda estiverem presentes, renovar o hidróxido de cálcio e considerar a administração de antibióticos sistêmicos, dependendo dos sintomas;
- Anestesia, preferencialmente com um anestésico sem vasoconstritor;
- Isolamento do campo operatório;
- Remoção da restauração provisória;
- Irrigação com 20ml de EDTA a 17%;
- Irrigação com 5ml de solução salina;
- Remoção do excesso de irrigantes com pontas de papel;
- Indução de sangramento através de sobreinstrumentação com uma lima pré - curvada;
- Permitir que o canal se preencha com sangue até 2mm abaixo da margem cervical e esperar 15 minutos pela formação do coágulo sanguíneo;

- Colocação de uma matriz de colagénio sobre o coágulo;
- Colocação de uma camada de 2mm de cimento silicatado como o MTA sobre a matriz de colagénio, tendo o cuidado de certificar que esta fica abaixo da junção esmalte-cimento;
- Aplicação de um *liner* de ionómero de vidro ou de cimento de hidróxido de cálcio;
- Restauração adesiva;
- Realização de *follow-ups* ao final de 6, 12, 18 e 24 meses e anualmente durante os 5 anos seguintes. <sup>38</sup>

#### 5.11.2 Protocolo da American Association of Endodontists

Este protocolo deve ser aplicado no TER de dentes com necrose pulpar e ápice aberto, em pacientes cooperantes e não alérgicos aos medicamentos e antibióticos utilizados.

##### Primeira consulta

- Anestesia local, isolamento do dente a tratar e preparação da cavidade de acesso;
- Irrigação com 20ml de hipoclorito de sódio a 1,5% por canal;
- Secagem dos canais com pontas de papel;
- Aplicação de hidróxido de cálcio ou de PAT com baixa concentração. No caso de ser usada PAT, garantir que esta não fica acima de junção esmalte-cimento;
- Selamento com material restaurador temporário, como Cavit ou ionómero de vidro.

##### Segunda consulta (1 a 4 semanas depois)

- Avaliar a resposta ao tratamento inicial; se houver sinais de infeção persistente, considerar a realização de tratamento adicional com produtos antimicrobianos;
- Anestesia com mepivacaína a 3%, sem vasoconstritor;
- Irrigação com 20ml de EDTA a 17%;
- Secagem com pontas de papel;
- Indução do sangramento apical através da sobreinstrumentação 2mm abaixo do foramen apical com uma lima K pré curvada;

- Colocação de uma matriz reabsorvível, como CollaPlug ou Collacote sobre o coágulo formado, se necessário;
- Aplicação de MTA ou de hidróxido de cálcio como material de capeamento pulpar (o MTA pode ser substituído por outros cimentos biocerâmicos mais estéticos, como o Biodentine, no caso dos dentes anteriores);
- Aplicação de uma camada de 3-4mm de ionómero de vidro sobre o material de capeamento pulpar;
- Restauração definitiva com compósito;
- Realização de *follow-ups* ao final de 6, 12 e 24 meses, aconselhando-se a realização de consultas de reavaliação anualmente após os dois primeiros anos.

7,39

### **5.12 Gestão de casos falhados de TER**

As falhas em TER estão principalmente associadas a protocolos de desinfecção incorretos e a restaurações defeituosas, responsáveis pela reinfeção do sistema de canais radiculares. As modalidades de tratamento previstas para casos de TER falhados incluem o retratamento endodôntico regenerativo, bem como as alternativas convencionais, como o TENC e a apexificação.<sup>24,40</sup>

### **5.13 Limitações atuais da endodontia regenerativa**

Apesar do enorme potencial dos tratamentos endodônticos regeneradores, há que reconhecer as limitações atuais dos mesmos antes da toma de decisões terapêuticas. Atualmente, o TER está cada vez mais a ser visto e aceite como uma alternativa terapêutica viável na área da endodontia, particularmente no caso de dentes permanentes imaturos necrosados, mas tem vindo a ser alvo de críticas desde o momento da sua aplicação clínica.

#### **5.13.1 Imprevisibilidade da maturação radicular**

Apesar de a literatura científica indicar que a maturação radicular de dentes imaturos tratados com TER é reprodutível, há que notar que o grau de desenvolvimento radicular varia bastante entre os dentes tratados, resultado em peças dentárias com raízes praticamente desenvolvidas na totalidade a nível de comprimento, espessura e

encerramento apical, em alguns casos e em dentes com paredes dentinárias finas e ápices abertos, noutros. Esta variabilidade está associada a potenciais danos na bainha epitelial de Hertwig, estimando-se que a inflamação dos tecidos periapicais possa afetar a sua função biológica. É, ainda, de notar, que já foi verificada a maturação radicular em dentes sem resolução das lesões periapicais. Está estabelecido que a maturação radicular é desejável apenas em caso de resolução destas lesões.<sup>24,31,40</sup>

#### 5.13.2 Natureza histológica do tecido neoformado

Outra crítica bastante proeminente no que toca aos tratamentos endodônticos regeneradores está associada aos achados histológicos que têm sido encontrados no tecido neoformado pelas células estaminais recrutadas. A literatura descreve a formação de cimento, de tecido ósseo e de ligamento periodontal no interior do canal após o tratamento endodôntico regenerativo. Estas características histológicas parecem apontar mais para um processo reparador do que para um processo regenerador, visto que, num processo de regeneração, o tecido neoformado deve ter arquitetura e função biológica semelhantes ao tecido original, algo que não se verifica no tecido formado após o TER. É verdade que em alguns casos descritos nos ensaios clínicos analisados houve restabelecimento da sensibilidade pulpar, o que implica a existência de neurogénese, mas este fator não é suficiente para considerar que o tecido neoformado tem uma arquitetura semelhante ao original. Estima-se que o tecido ectópico neoformado, constituído por tecido ósseo e por cimento tenha capacidades de defesa e de deteção de estímulos externos, mas não possui a capacidade de formar dentina reacionária, como o tecido pulpar original.<sup>6,7,8,19,40,41</sup>

#### 5.13.3 Inexistência de um material de suporte ideal

Apesar de o coágulo sanguíneo ser o material de suporte utilizado, por excelência, em TER devido às suas propriedades favoráveis, não se pode deixar de notar que se trata de um meio não controlado pelo médico dentista, ao contrário, por exemplo, dos materiais sintéticos, cujo custo é sinónimo de baixa acessibilidade. Aconselha-se que no futuro sejam utilizados materiais de suporte específicos para o crescimento das populações de células estaminais recrutadas e de moléculas sinalizadoras que estimulem a diferenciação destas células para as linhagens pretendidas.<sup>41</sup>



## **6. Conclusão**

Com esta revisão foi possível concluir que a endodontia regenerativa é uma hipótese de tratamento com bastante potencial para substituir os tratamentos endodônticos convencionais, que continuam a predominar atualmente. No futuro, estima-se que avanços ao nível dos materiais utilizados, bem como do conhecimento relativamente à diferenciação das células estaminais se traduzam em resultados clínicos mais previsíveis.

Relativamente à eficácia clínica dos tratamentos regeneradores, estima-se que na maioria dos casos é possível atingir os objetivos terapêuticos com uma taxa de resolução da sintomatologia e das lesões periapicais semelhante à dos tratamentos endodônticos convencionais, tanto em dentes maturos como imaturos.

## **Bibliografia**

1. Lim GS, Wey MC, Azami NH, Noor NSM, Lau MN, Haque N, et al.. From Endodontic Therapy to Regenerative Endodontics: New Wine in Old Bottles. *CSCR*. 26 de julho de 2021;16(5):577–88.
2. He L, Zhong J, Gong Q, Cheng B, Kim SG, Ling J, et al.. Regenerative Endodontics by Cell Homing. *Dental Clinics of North America*. janeiro de 2017;61(1):143–59.
3. Žizka R, Šedý J. Paradigm Shift from Stem Cells to Cell-Free Regenerative Endodontic Procedures: A Critical Review. *Stem Cells and Development*. fevereiro de 2017;26(3):147–53.
4. Raddall G, Mello I, Leung BM. Biomaterials and Scaffold Design Strategies for Regenerative Endodontic Therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 15 de novembro de 2019;7:317.
5. Mittal N, Baranwal H, Kumar P, Gupta S. Assessment of pulp sensibility in the mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy with various scaffolds – Randomised clinical trial. *Indian J Dent Res*. 2021;32(2):216.
6. Feigin K, Shope B. Regenerative Endodontics. *J Vet Dent*. setembro de 2017;34(3):161–78.
7. Kahler B, Lin LM. A Review of Regenerative Endodontics: Current Protocols and Future Directions. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. novembro de 2017 17;51(0).
8. Diogenes A, Ruparel NB. Regenerative Endodontic Procedures. *Dental Clinics of North America*. janeiro de 2017;61(1):111–25.

9. Lin J, Zeng Q, Wei X, Zhao W, Cui M, Gu J, et al.. Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *Journal of Endodontics*. novembro de 2017;43(11):1821–7.
10. Fouad AF. Contemporary Microbial and Antimicrobial Considerations in Regenerative Endodontic Therapy. *Journal of Endodontics*. setembro de 2020;46(9):S105–14.
11. Ayoub S, Cheayto A, Bassam S, Najar M, Berbéri A, Fayyad-Kazan M. The Effects of Intracanal Irrigants and Medicaments on Dental-Derived Stem Cells Fate in Regenerative Endodontics: An update. *Stem Cell Rev and Rep*. agosto de 2020;16(4):650–60.
12. Kahler B, Chugal N, Lin L. Alkaline Materials and Regenerative Endodontics: A Review. *Materials*. 5 de dezembro de 2017;10(12):1389.
13. Reis-Prado AH, Abreu LG, Fagundes RR, Oliveira S de C, Bottino MC, Ribeiro-Sobrinho AP, et al.. Influence of ethylenediaminetetraacetic acid on regenerative endodontics: A systematic review. *Int Endodontic J*. junho de 2022;55(6):579–612.
14. Montero-Miralles P, Martín-González J, Alonso-Ezpeleta O, Jiménez-Sánchez MC, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *Int Endod J*. setembro de 2018;51(9):981–8.
15. Cui D, Yu S, Zhou X, Liu Y, Gan L, Pan Y, et al.. Roles of Dental Mesenchymal Stem Cells in the Management of Immature Necrotic Permanent Teeth. *Front Cell Dev Biol*. 19 de maio de 2021;9:666186.
16. Hameed M, Gul M, Ghafoor R, Badar S. Management of Immature Necrotic Permanent Teeth with Regenerative Endodontic Procedures - A Review of Literature. *J Pak Med Assoc*. 2019;(0):1.

17. Milia E, Eramo S, D’Arcangelo C, Santona C, Beretta M, Gallusi G. Paediatric endodontics Part 2: Pulp regeneration: current approaches. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2020;21(4):331–3.
18. Sanz JL, Forner L, Almudéver A, Guerrero-Gironés J, Llena C. Viability and Stimulation of Human Stem Cells from the Apical Papilla (hSCAPs) Induced by Silicate-Based Materials for Their Potential Use in Regenerative Endodontics: A Systematic Review. *Materials*. 21 de fevereiro de 2020;13(4):974.
19. Orti V, Collart-Dutilleul PY, Piglionico S, Pall O, Cuisinier F, Panayotov I. Pulp Regeneration Concepts for Nonvital Teeth: From Tissue Engineering to Clinical Approaches. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. dezembro de 2018;24(6):419–42.
20. Murray PE. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy. *Front Bioeng Biotechnol*. 11 de outubro de 2018;6:139.
21. Riaz A, Shah FA. Regenerating the Pulp–Dentine Complex Using Autologous Platelet Concentrates: A Critical Appraisal of the Current Histological Evidence. *Tissue Eng Regen Med*. fevereiro de 2021;18(1):37–48.
22. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *Journal of Endodontics*. maio de 2019;45(5):560–6.
23. Meschi N, EzEldeen M, Garcia AET, Lahoud P, Van Gorp G, Coucke W, et al.. Regenerative Endodontic Procedure of Immature Permanent Teeth with Leukocyte and Platelet-rich Fibrin: A Multicenter Controlled Clinical Trial. *Journal of Endodontics*. novembro de 2021;47(11):1729–50.
24. ElSheshtawy AS, Nazzal H, El Shahawy OI, El Baz AA, Ismail SM, Kang J, et al.. The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalization endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and cone

beam computed tomography: a randomized controlled trial. *Int Endodontic J.* julho de 2020;53(7):905–21.

25. Jiang X, Liu H, Peng C. Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of Endodontics.* setembro de 2017;43(9):1465–71.

26. Staffoli S, Plotino G, Nunez Torrijos B, Grande N, Bossù M, Gambarini G, et al.. Regenerative Endodontic Procedures Using Contemporary Endodontic Materials. *Materials.* 19 de março de 2019;12(6):908.

27. Botero TM, Tang X, Gardner R, Hu JCC, Boynton JR, Holland GR. Clinical Evidence for Regenerative Endodontic Procedures: Immediate versus Delayed Induction? *Journal of Endodontics.* setembro de 2017;43(9):S75–81.

28. Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramírez V, et al.. Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. *J Dent Res.* maio de 2020;99(5):523–9.

29. Kahler B, Rossi-Fedele G, Chugal N, Lin LM. An Evidence-based Review of the Efficacy of Treatment Approaches for Immature Permanent Teeth with Pulp Necrosis. *Journal of Endodontics.* julho de 2017;43(7):1052–7.

30. Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M, Nazzal H. Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review—Outcome Evaluation and Meta-analysis. *Journal of Endodontics.* setembro de 2017;43(9):1453–64.

31. Torabinejad M, Nosrat A, Verma P, Udochukwu O. Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulps and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics.* novembro de 2017;43(11):1806–20.

32. Tzanetakakis GN, Giannakoulas DG, Papanakou S, Gizani S, Lygidakis N. Regenerative endodontic therapy of immature permanent molars with pulp necrosis: a cases series and a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent*. junho de 2021;22(3):515–25.
33. Alghamdi F, Alsulaimani M. Regenerative endodontic treatment: A systematic review of successful clinical cases. *Dent Med Probl*. 31 de dezembro de 2021;58(4):555–67.
34. Schmalz G, Widbiller M, Galler KM. Clinical Perspectives of Pulp Regeneration. *Journal of Endodontics*. setembro de 2020;46(9):S161–74.
35. Arslan H, Ahmed HMA, Şahin Y, Doğanay Yıldız E, Gündoğdu EC, Güven Y, et al.. Regenerative Endodontic Procedures in Necrotic Mature Teeth with Periapical Radiolucencies: A Preliminary Randomized Clinical Study. *Journal of Endodontics*. julho de 2019;45(7):863–72.
36. Glynis A, Foschi F, Kefalou I, Koletsi D, Tzanetakakis GN. Regenerative Endodontic Procedures for the Treatment of Necrotic Mature Teeth with Apical Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Endodontics*. junho de 2021;47(6):873–82.
37. El-Kateb NM, El-Backly RN, Amin WM, Abdalla AM. Quantitative Assessment of Intracanal Regenerated Tissues after Regenerative Endodontic Procedures in Mature Teeth Using Magnetic Resonance Imaging: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Endodontics*. maio de 2020;46(5):563–74.
38. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J*. agosto de 2016;49(8):717–23.
39. Pulyodan M, Mohan S, Valsan D, Divakar N, Moyin S, Thayyil S. Regenerative endodontics: A paradigm shift in clinical endodontics. *J Pharm Bioall Sci*. 2020;12(5):20.
40. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J*. dezembro de 2018;51(12):1367–88.

41. Nazzal H, Duggal MS. Regenerative endodontics: a true paradigm shift or a bandwagon about to be derailed? *Eur Arch Paediatr Dent.* fevereiro de 2017;18(1):3–15.