

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

Fábio Augusto de Melo

Endodontia regenerativa em dentes maduros

Juiz de Fora

2022

Fábio Augusto de Melo

Endodontia regenerativa em dentes maduros

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal de Juiz de Fora
como requisito parcial à obtenção do título
de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof^a Dra. Anamaria Pessôa Pereira Leite

Coorientador: Prof. Dr. Celso Neiva Campos

Juiz de Fora

2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa
de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Melo, Fábio Augusto de.

ENDODONTIA REGENERATIVA EM DENTES MADUROS /

Fábio Augusto de Melo. -- 2022.

76 f.

Orientadora: Anamaria Pessôa Pereira Leite

Coorientador: Celso Neiva Campos

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de
Odontologia, 2022.

1. Endodontia Regenerativa. 2. Endodontia regenerativa em
dentes maduros. 3. Tratamento endodôntico regenerativo. I.
Leite, Anamaria Pessôa Pereira, orient. II. Campos, Celso
Neiva, coorient.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
REITORIA - FACODONTO - Coordenação do Curso de Odontologia

Fábio Augusto de Melo

Endodontia regenerativa em dentes maduros

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Profª. Drª Anamaria Pêsoa Pereira Leite - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Leandro Marques de Resende

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Celso Neiva Campos

Universidade Federal de Juiz de Fora



Documento assinado eletronicamente por **Anamaria Pessoa Pereira Leite, Professor(a)**, em 31/08/2022, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Celso Neiva Campos, Usuário Externo**, em 31/08/2022, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leandro Marques de Resende, Professor(a)**, em 02/09/2022, às 10:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **0912039** e o código CRC **8E6C5669**.

Dedico este trabalho aos meus pais, Fátima e Wanderley, que sempre estiveram ao meu lado e se fizeram presentes mesmo quando distantes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre iluminou meu caminho, me afastando o mal e dando força para vencer os obstáculos, e à Nossa Senhora, por interceder a meu favor.

Agradeço aos meus pais por todo o suporte e amor, por serem exemplos de perseverança e honestidade e por acreditarem no meu potencial ainda quando eu mesmo não acreditei. Essa formação e todas as conquistas que ainda virão são para vocês; espero poder, um dia, retribuir por tudo que fizeram por mim! Amo vocês!

Agradeço ao Gabriel, por amenizar as horas difíceis, corroborar em meu desenvolvimento humano e profissional, e intensificar os momentos de alegria.

Agradeço a todos os professores que guiaram meus amigos e a mim nesse percurso, especialmente ao Prof. Dr. Celso Neiva Campos e à Prof^a. Dr^a. Anamaria Pessoa Pereira Leite, por me orientarem na confecção deste trabalho, e ao Prof^o. Dr^o Leandro Marques de Resende pelo aceite em compor a banca examinadora do presente trabalho. Agradeço à Prof^a Dr^a Simone Maria Ragone Guimarães e à Prof^a Dr^a Jesca Neftali Nogueira Silva pela oportunidade de estágio, por todo o aprendizado, por serem exemplos de honestidade e excelência e por se tornarem grandes amigas. Ademais, agradeço à Prof^a Dr^a Anneliese Holetz Toledo de Lourenço e ao Prof. Dr. Evandro de Toledo Lourenço Júnior, que contribuíram tanto em minha formação, quanto em meu futuro profissional; bem como à Prof^a Dr^a Isabel Cristina Gonçalves Leite, por ser um exemplo de representatividade na Instituição. Além disso, serei eternamente grato a todos os professores desde o ensino fundamental, que viram em mim o potencial de chegar até aqui.

Agradeço aos meus futuros colegas de profissão, que enfrentaram os desafios da graduação ao meu lado, especialmente à Carolina Guedes e Bianca Wertz, minhas duplas de atendimento, e à Gabriele Pires, que me ajudou em momentos críticos de minha estadia em Juiz de Fora.

Agradeço, ainda, a todos os funcionários e servidores da UFJF, sua contribuição foi imprescindível para que eu chegasse até aqui.

Por fim, agradeço à Faculdade de Odontologia da UFJF por ser o cenário de tantos momentos marcantes e decisivos em minha vida ao longo desses quase 6 anos.

Muito obrigado a todos!

RESUMO

O tratamento endodôntico convencional é a terapêutica padrão para dentes portadores de infecção ou inflamação pulpar irreversível, permitindo que dentes, anteriormente condenados, permaneçam em função. Como alternativa, tratamentos endodônticos regenerativos (RET) têm sido utilizados com sucesso na terapia de dentes permanentes imaturos há anos e, atualmente, também em dentes maduros. A RET baseia-se em princípios de engenharia tecidual, sendo capaz de promover a cura de lesão periapical, o desenvolvimento radicular continuado e a sensibilidade pulpar. A técnica apresenta limitações, como o risco de levar ao escurecimento da coroa dental e a diversidade de protocolos de utilização, muitos deles ainda em processo de estudos. Uma grande vantagem do RET em relação ao TEC em dentes maduros é o preenchimento do canal com tecido vital, assim como superar antigas limitações da endodontia convencional. Como desinfetante, o NaOCl é a solução mais utilizada, em concentrações variando entre 0,5 e 6%, associadas ou não ao EDTA a 17%. Para a formação do *scaffold*, as células BC foram as mais citadas entre outras. São vários os relatos de casos bem-sucedidos utilizando a técnica que consiste basicamente na remoção parcial ou total da polpa inflamada ou necrosada, aplicação de antimicrobianos, estimulação do sangramento com construção de uma matriz (*scaffold*) e selamento com cimento reparador, preferencialmente, um biocerâmico. No entanto, ainda é pequeno o quantitativo de profissionais que conhece, domina e executa essa modalidade de tratamento, o que poderia ser alterado diante de protocolos de tratamento mais definidos e maiores evidências científicas do sucesso desse método terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Endodontia regenerativa; Terapia endodôntica regenerativa; Regeneração em dentes maduros.

ABSTRACT

Conventional endodontic treatment is the standard therapy for teeth with irreversible pulp infection or inflammation, allowing previously condemned teeth to remain in function. As an alternative, regenerative endodontic treatments (RET) have been used successfully in the therapy of immature permanent teeth for years and currently also in mature teeth. RET is based on tissue engineering principles, being able to promote periapical lesion healing, continued root development and pulp sensitivity. The technique has disadvantages, such as the risk of staining the dental crown and the diversity of protocols for use, many of which are still being studied. A major advantage of RET over TEC in mature teeth is the filling of the canal with vital tissue, as well as overcoming old limitations of conventional endodontics. As a disinfectant, NaOCl is the most used solution, in concentrations between 0.5 and 6%, associated or not with EDTA. For the formation of the scaffold, BC cells were the most cited among others. There are several reports of successful cases using the technique that basically consists of partial or total removal of the inflamed or necrotic pulp, application of antimicrobials, stimulation of bleeding with the construction of a matrix (scaffold) and sealing with cement, preferably bioceramic. However, the number of professionals who know, master and perform this treatment modality is still limited, which could be changed in the face of more defined treatment protocols and greater scientific evidence of the success of this method.

KEYWORDS: *Regenerative endodontics; regenerative endodontic therapy; regeneration in mature teeth.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional / três dimensões
AAE	Associação Americana de Endodontia
ACM	Materiais à base de membrana amniótica
BC	Coágulo sanguíneo
Ca(OH) ₂	Hidróxido de cálcio
CB-RET	Tratamento endodôntico regenerativo baseado em células
CEM	Mistura enriquecida com cálcio
CF-RET	Terapia regenerativa livre de células
CIP	Ciprofloxacino
CIV	Cimento de ionômero de vidro
CT	Comprimento de trabalho
CTM	Células-tronco mesenquimais
CTP	Células-tronco pulpare
DAP	Pasta biantibiótica
EDTA	Ácido etileno diaminotetracético
FRP	Fibrina rica em plaquetas
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio (água oxigenada)
HBSS	Solução salina balanceada de Hank
HERS	Bainha epitelial de Hertwig
iPSs	Células-tronco pluripotentes
IRM	Material obturador intermediário (IRM® - Dentsply)
IS	Intensidade de sinal
JCE	Junção cimento-esmalte
ML	Canal méso-lingual
MRI	Material obturador intermediário
MSC	Células-tronco mesenquimais
MTA	Agregado de trióxido mineral
mTAP	Pasta triantibiótica modificada
MV	Canal méso-vestibular
NaOCl	Hipoclorito de sódio

p.a.	Pró-análise
PCR	Proteína C-reativa
PP	<i>Platelet pallet</i> (pastilha de plaquetas)
PPP	Plasma pobre em plaquetas
PQM	Preparo químico-mecânico
PRF	Plasma rico em fibrina
PRP	Plasma rico em plaquetas
qRT-PCR	PCR quantitativo ou em tempo real
RCA	Área radiográfica do canal
RET	Tratamento endodôntico regenerativo
RM	Ressonância magnética
RRA	Área radiográfica da raíz
SCAP	Célula estaminal da papila apical
TAP	Pasta triantibiótica
TEC	Tratamento endodôntico convencional
TCFC	Tomografia computadorizada de feixe cônico

LISTA DE SÍMBOLOS

#	Calibre de lima
±	Mais ou menos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 PROPOSIÇÃO	13
3 REVISÃO DA LITERATURA	14
4 DISCUSSÃO	57
5 CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

A terapêutica padrão para dentes portadores de infecção ou inflamação pulpar irreversível é por meio do tratamento endodôntico, o qual permite que dentes, anteriormente condenados, permaneçam em função. O tratamento endodôntico convencional consiste nas etapas de acesso à cavidade endodôntica, odontometria, instrumentação e desinfecção dos canais, finalizando com a obturação com cones de guta-percha e cimento endodôntico.

Todavia, o tratamento endodôntico convencional também é passível de insucesso, podendo tornar os dentes susceptíveis a reinfeções e fraturas (BERNSTEIN et al, 2012). Um estudo apontou que sua porcentagem de falhas foi de 25,3% no Reino Unido (2007), 15,7% na Alemanha (2015) e 19,5% no Japão (2004), sendo que nas últimas quatro a cinco décadas não houve melhora na taxa de sucesso desses tratamentos (HE et al., 2017).

Há muito, utiliza-se uma técnica de tratamento para dentes imaturos sem fechamento apical, denominada de apicificação, que consiste na indução do fechamento do ápice radicular por meio de medicação intracanal, diferentemente da apicigênese, que é o fechamento apical natural por células dos tecidos pulpar e periapical. No entanto, uma nova modalidade de tratamento vem despontando e avançando em estudos: a endodontia regenerativa, que traz como opção o tratamento endodôntico regenerativo (RET). Esta modalidade, baseia-se em princípios de engenharia tecidual, cujo histórico de trabalhos é favorável à aplicação em dentes imaturos há anos (DIOGENES et al, 2016; HARGREAVES, DIOGENES e TEIXEIRA, 2013), sendo capaz de promover a cura de lesão periapical, quando presente, o desenvolvimento radicular continuado desses elementos (radiograficamente verificado) e até restabelecer a sensibilidade pulpar (BOTERO et al., 2017; JIANG, LIU e PENG, 2017; LIN et al., 2017).

A apicificação em dentes permanentes imaturos fomenta o reparo dos tecidos periapicais, mas não induz o desenvolvimento continuado da raiz, nem a formação de um tecido pulpar funcional (HARGREAVES, DIOGENES e TEIXEIRA, 2013). A diferença entre uma apicificação e um RET é que este permite o amadurecimento da raiz, com aumento de espessura das paredes, fechamento apical, cura periapical e possibilidade de revitalização.

Atualmente, tratamentos endodônticos regenerativos (RET) têm sido utilizados com sucesso na terapia de dentes permanentes maduros que sofreram necrose pulpar (ABADA et al., 2021; ARSLAN et al., 2019A; FAHMY, et al., 2017). Neles, é possível observar o espessamento de paredes dentinárias comprometidas (SAOUD et al., 2016 B), e a recuperação da responsividade pulpar a testes de vitalidade (ARSLAN et al., 2019A). Ainda, o tecido vital neoformado no interior dos canais apresenta a habilidade de perceber estímulos externos e combater possíveis bactérias, que resistiram ao preparo químico-mecânico e à medicação intracanal (SAOUD et al., 2014) através de uma resposta imune inata e adaptativa como mecanismos de defesa (SAOUD et al. 2015).

Na endodontia, qualquer modalidade de tratamento busca sanar a sintomatologia, restabelecer a função do dente em foco (DIOGENES et al, 2016), e eliminar lesões periapicais, quando presentes (SAOUD et al. 2014). Contudo, além desse objetivo primário, o RET se propõe a alcançar um objetivo secundário: o aumento da espessura/comprimento da parede da raiz; e um objetivo terciário: a resposta positiva aos testes de vitalidade. Dessa forma, o grau de sucesso dos procedimentos endodônticos regenerativos é amplamente medido pela extensão em que é possível atingir os objetivos primário, secundário e terciário (CHANIOTIS, 2017). Salienta-se que, se houver insucesso no RET, ainda há opções terapêuticas que permitem a preservação do elemento em boca, como o tratamento endodôntico convencional, caso uma barreira apical tenha sido formada pela RET, seja ela uma apicificação, ou mesmo uma nova tentativa de revitalização, caso o fechamento apical não tenha ocorrido na tentativa anterior (CHANIOTIS, 2017).

A literatura apresenta uma diversidade de considerações e modelos clínicos para a realização de RET, dessa forma, o presente trabalho visa estudar essas técnicas descritas, bem como seus resultados, na tentativa de obtenção de uma síntese de protocolos, de modo a ampliar o conhecimento e auxiliar o cirurgião-dentista na condução de tratamentos envolvendo a regeneração tecidual pulpar em dentes maduros.

2 PROPOSIÇÃO

Este trabalho tem o propósito de revisar a literatura científica na língua inglesa, nas bases de dados PubMed e Periódicos CAPES, no período de 2012 a 2022 na busca de maior conhecimento e entendimento acerca das considerações, dos protocolos clínicos e prognósticos dos tratamentos endodônticos regenerativos (RET) em dentes maduros.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Jadhav, Shah e Lagani (2012) conduziram um estudo clínico randomizado a fim de comparar os resultados em incisivos imaturos e necróticos através da revascularização, com e sem o uso concomitante de plasma rico em plaquetas (PRP). O PRP foi adicionado a 1 ml de cloreto de cálcio a 10%, então encharcou-se uma esponja de colágeno do produto formado que foi posicionada na região apical do dente após a produção do sangramento, mas antes de sua coagulação. Em ambos os casos, utilizou-se pasta triantibiótica entre as sessões. Tratou-se 20 pacientes ao todo, eles foram avaliados clínica e radiograficamente aos 6 e 12 meses. Clinicamente, apresentaram-se completamente assintomáticos nas reavaliações. Quanto à análise radiográfica, os seguintes aspectos demonstraram significativa superioridade no grupo em que foi empregada a suplementação com PRP: cura da lesão periapical, fechamento apical e espessamento das paredes dentinárias. Isso se deu, em razão desse material, que além de estabilizar o coágulo já formado, manteve uma liberação continuada de fatores de crescimento e induziu à angiogênese. Entretanto, no alongamento da raiz, a diferença apresentada não foi significativa. Os autores concluíram que a combinação das técnicas é um promissor mecanismo no âmbito da endodontia regenerativa em dentes permanentes imaturos.

Hargreaves, Diogenes e Teixeira (2013) revisaram a literatura acerca dos princípios biológicos dos procedimentos endodônticos regenerativos (RET) para prover uma justificativa biológica para a aplicação de RETs. Os autores concluíram que a maioria dos estudos apontaram para bons resultados no tratamento de dentes permanentes imaturos, através de evidências clínicas e imaginológicas (resolução da sintomatologia e imagem radiográfica de desenvolvimento continuado da raiz), embora haja a necessidade de mais estudos para aumentar a significância desses dados, por meio de ensaios clínicos randomizados, por exemplo. Também destacaram que a apicificação em dentes permanentes imaturos fomenta o reparo dos tecidos periapicais, mas não induz o desenvolvimento continuado da raiz, nem a formação de um tecido pulpar funcional. Além disso, os protocolos à época (2013) não contemplaram as evidências de estudos pré-clínicos quanto à engenharia tecidual, como na adição de fatores de crescimento para a regeneração do tecido pulpar. Ainda, cabe ressaltar que a etiologia da necrose pulpar pode ter grande impacto sobre o resultado do RET.

Laureys et al. (2013) conduziram um estudo experimental em cães para demonstrar histologicamente que a revascularização em dentes autotransplantados ocorre mesmo com um forame apical menor que 1 mm. Foram utilizados 15 dentes maduros, unirradiculares de três cães adultos da raça beagle. Os resultados obtidos foram comparados com dados da literatura. Após a extração, realizou-se apicetomia e o diâmetro principal foi fotografado e analisado por meio de softwares. Com um comprimento de raiz menor, a reimplantação atraumática foi realizada em infraoclusão, apenas os incisivos inferiores necessitaram esplintagem flexível, além disso, não foi aplicada pressão para evitar danificar o ligamento periodontal. Após 90 dias, os cães foram sacrificados tendo suas mandíbulas excisadas e preparadas para análise histológica com hematoxilina-eosina. Pela observação das seções longitudinais centrais do canal endodôntico, os 15 dentes foram classificados quanto à quantidade de tecido vital preenchendo o canal. O diâmetro do forame apical variou entre 0,24 e 1,09 mm, sendo que apenas um dos dentes foi maior que 1mm. Além disso, 40% tiveram mais de $\frac{2}{3}$ do canal preenchidos; outros 40%, entre $\frac{1}{3}$ e $\frac{2}{3}$; os 20% restantes, menos de $\frac{1}{3}$ (apenas região apical). Não houve casos sem crescimento de tecido para o interior do canal. Em 90 dias, ocorreu crescimento de tecido vital até, pelo menos, a totalidade do terço apical em 80% dos casos, nesses, o diâmetro do forame apical variou entre 0,31 e 1,09 mm. Entre os 10 dentes com menor diâmetro de forame apical, 50% tiveram crescimento acima de $\frac{2}{3}$ do canal, e 30%, entre $\frac{1}{3}$ e $\frac{2}{3}$. Os autores destacaram a observação da migração dos tecidos periapicais para o terço apical do canal através do forame, bem como de um tecido conectivo bem vascularizado neoformado, além da formação de uma fina camada de dentina terciária associada a odontoblastos em algumas partes do canal. Entretanto, na porção mais coronal, observaram remanescentes necróticos do tecido pulpar original e poucas células inflamatórias presentes. Concluíram que um forame apical menor que 1 mm não impede o crescimento de tecido para o interior do canal. Dessa forma é possível afirmar que o forame apical menor que 1 mm observado em dentes maduros não é fator limitante à RET.

Martin et al. (2014) publicaram um estudo em que avaliaram o impacto que diferentes concentrações de NaOCl têm sobre a diferenciação odontoblástica das células-tronco da papila apical (SCAPs) num modelo de canal radicular. Terceiros molares com polpa vital e indicação para extração foram removidos e colocados imediatamente em solução salina de Balanceada de Hank (HBSS) gelada, e seus

tecidos periodontais foram removidos com estilete. Os elementos foram preparados para simular um dente imaturo pela instrumentação contínua com LSX-files #130 não cônica, para obter um canal com 1.3 mm de diâmetro contínuo gerando ápice aberto e paredes paralelas. Seguiu-se com secagem e esterilização (com óxido de etileno) a ar. Então 25000 células-tronco da papila apical (SCAPs) foram encapsuladas em hidrogel a base de ácido hialurônico e semeadas nas pontas de raízes (organotype models) anteriormente irrigadas com diferentes concentrações de NaOCl (0.5%, 1.5%, 3% e 6%), solução salina ou EDTA 17%, seguidas por irrigação com solução salina ou EDTA 17%. Todos os casos receberam uma irrigação com solução salina ao final do procedimento de irrigação para eliminar resíduos químicos, tiosulfato de sódio e nova irrigação com salina foram utilizados para garantir a eliminação total dos resíduos de NaOCl. Manteve-se as amostras em cultura por 7 dias e então realizou-se a contagem de células viáveis por ensaio de luminescência (CellTiter-Glo Luminescent Cell Vitality Assay) ou qRT-PCR. Dessa forma, a irrigação apenas com solução salina rendeu uma contagem de 38000 células (controle sem tratamento); no grupo que recebeu condicionamento dentinário com EDTA 17% (sem uso de NaOCl), houve um aumento de 35% nas SCAPs. Quando o condicionamento foi realizado com NaOCl (seguido de salina, não EDTA) depreendeu-se um efeito concentração-dependente de diminuição na vitalidade das SCAPs: NaOCl a 0.5%, 1.5% e 3.0% diminuiu a sobrevivência das SCAPS em aproximadamente 37%, já com o NaOCl 6%, a redução foi de aproximadamente 78%, nem a neutralização com tiosulfato de sódio 5% foi capaz de reverter esse efeito. Contudo, a irrigação final com EDTA foi capaz de reverter esse efeito, tornando a amostra semelhante ao grupo controle (apenas salina: cerca de 38000 células), mas ainda significativamente menor que a população celular encontrada no grupo tratado apenas com EDTA 17%. Quanto à detecção da sialofosfoproteína dentinária (DSPP), um marcador de célula semelhante a odontoblasto, o condicionamento com EDTA (sem NaOCl) promoveu uma expressão 2.2 vezes maior; o NaOCl 1.5% não diminuiu sua expressão quando comparado ao grupo controle, mas o NaOCl a 3% a reduziu em cerca de 50%, enquanto o NaOCl 6% eliminou sua expressão; a amostra irrigada com EDTA 17% após NaOCl 1,5% teve sua expressão aumentada em relação ao grupo de solução salina, apenas, além disso, o uso do EDTA como irrigante final foi capaz de reverter o impacto negativo do NaOCl sobre a expressão de DSPP totalmente (NaOCl 3%) ou parcialmente (NaOCl 6%). Os resultados do trabalho se referem ao microambiente criado pelo tratamento

químico, não por sua toxicidade direta, uma vez que o EDTA e o NaOCl foram removidos antes da adição das células. Dessa forma, foi possível inferir que o EDTA fomenta a sobrevivência de SCAPs; além disso, que o NaOCl tem um profundo efeito negativo sobre a sobrevivência e diferenciação de SCAPs, o qual pode ser revertido quando seguida por enxague com EDTA 15%.

Saoud et al. (2014) relataram um caso clínico a fim de descrever a aplicação de RET no tratamento de uma grande lesão osteolítica periapical inflamatória semelhante à um cisto, associada a dois dentes superiores anteriores permanentes traumatizados e necróticos em paciente adulto. Uma mulher de 23 anos com relato de trauma nos dentes anteriores superiores aos oito anos de idade, compareceu queixando-se de dor e edema na região, com histórico de recorrência pelos últimos 15 anos e nunca tendo buscado atendimento odontológico por essa questão, nem mesmo na época do trauma. Não havia sinais clínicos extarorais; intraoralmente, havia edema palatino de 2 x 2 cm na região dos dentes 11 e 12, o qual era sensível à palpação e não fistulado. Também havia sensibilidade à percussão nem à palpação periapical vestibular da região referida. Radiograficamente, constatou-se lesão osteolítica periapical nos dentes 11, de menor tamanho; e 12, mais expressiva; parecendo estar fundidas. O dente 11 apresentava-se com ápice aberto e o 12 com formação completa. Em TCFC, foi evidenciado que a lesão maior abrangia toda a raiz do elemento 12 e a parte mesial da raiz do 13, além da perfuração de cortical óssea palatina e vestibular pela lesão cística. Devido à incerteza quanto ao diagnóstico do dente 12 (ele ainda era responsivo aos testes de vitalidade), tratou-se primeiro o 11: na primeira visita, o acesso sob anestesia local foi seguido de extravasamento de exsudato, o CT foi estabelecido 1mm aquém do ápice radiográfico e o dentes foi instrumentado até a K-file #80, sempre sob irrigação abundante com NaOCl 2,5% e uma final de solução salina, para que a pasta triantibiótica (metronidazol 500mg, ciprofloxacino 200mg e minociclina 100mg) pudesse ser depositada no interior do canal - formando uma pasta com solução salina - e o canal selado com algodão estéril e IRM por uma semana. Na segunda sessão, o dente estava assintomático e o edema havia diminuído, mas após a remoção da medicação intracanal, ainda havia exsudato amarelado. Portanto, debridou-se o canal do dente 11 até a K-file #100 sob irrigação com NaOCl a 2,5% e, novamente, preencheu-se-o com pasta triantibiótica, seguida de selamento por mais duas semanas. Na terceira intervenção, a anestesia local foi livre de vasoconstritor. Após o acesso, a medicação foi retirada com NaOCl, seguido

de solução salina; com uma K-file #40 penetrou-se os tecidos periapicais e gerou-se sangramento até 3mm aquém da JCE. Com o sangue parcialmente coagulado, depositou-se uma pasta de MTA e solução salina e selou-se a cavidade com algodão e CIV. Nessa sessão, o dente 12 não respondeu aos testes de vitalidade e RET também foi aplicado de forma semelhante nele (tal qual na primeira visita para o dente 11). Em três semanas, a paciente retornou com o dente 12 também assintomático, o qual que foi submetido aos passos do dente 11 na terceira visita para a efetivação da RET. Na visita de proervação, aos seis meses, não havia sintomatologia, edema nem fístula e a lesão osteolítica estava em processo de cura, com formação de trabeculado ósseo. Além disso, houve deposição de tecido mineralizado no interior dos dentes 11 e 12, diminuindo a amplitude dos espaços do primeiro e selando o canal do segundo. Em um ano, o processo de cura da lesão periapical estava ainda em progresso, no dente 11 havia aumento de espessura das paredes do canal, fechamento do ápice e obliteração da câmara pulpar por tecido mineralizado; o dente 12 estava semelhante à visita dos seis meses. Nenhum dos dois respondeu aos testes de vitalidade. Os autores destacaram que o tecido vital regenerado no interior dos canais apresenta a capacidade de combater possíveis bactérias que resistiram à medicação intracanal e preparo químico-mecânico, além de perceber estímulos externos e se preparar para se defender através do sistema imunológico, também apontaram que o sucesso de um tratamento endodôntico pode ser ratificado pela resolução de uma lesão periapical e remissão da sintomatologia. Concluíram que o RET foi eficiente na terapia de grande lesão osteolítica periapical inflamatória semelhante a cisto, associada a dois dentes superiores, anteriores, permanentes, maduros, traumatizados e necróticos em paciente adulto. Salientaram, ainda, que em casos de necessidade da instalação de pino para a restauração coronária, pode-se realizar RET apenas na porção apical do canal.

Kontakiotis et al. (2015), por meio de uma revisão sistemática, estudaram sobre os protocolos utilizados para RET, analisando as variações nos procedimentos. Ao fim dos 385 artigos encontrados, 60 foram incluídos no trabalho, segundo os critérios de inclusão e exclusão. Os canais não recebiam instrumentação mecânica em 68% dos artigos, dentre os 19 restantes, 85% dos casos receberam instrumentação mínima. O NaOCl esteve presente em 97% dos estudos, como irrigante único (65%), combinado a clorexidina (20%), H₂O₂ (7%) ou EDTA (5%). Sua concentração foi alta (>3%) em 55% dos estudos. O uso da clorexidina foi relatado em 25% dos trabalhos, sozinha

(%3) ou acompanhada por NaOCl (20%) ou EDTA (2%). Como medicação intracanal, combinações antibióticas foram utilizadas em 75% dos estudos publicados, e o $\text{Ca}(\text{OH})_2$, em 20% deles. Quanto à irrigação final, o NaOCl foi incluído em 75% dos protocolos de irrigação final, tendo sido o último utilizado antes do procedimento regenerativo em 55% dos estudos clínicos. A clorexidina foi utilizada em 4% dos protocolos de irrigação final, sendo o último irrigante em 2%. Já a solução salina, foi o último irrigante aplicado em 36% dos estudos. Enquanto isso, o EDTA se fez presente no protocolo de irrigação final de 13% das publicações. Quanto ao protocolo regenerativo, 13% dos trabalhos não descreveram a criação de coágulo sanguíneo ou uso de PRP/PRF. O MTA foi utilizado como barreira coronal intracanal em 85% dos estudos e uma matriz colágena foi utilizada sob ele em 15% deles. Outros materiais utilizados como barreira intracanal coronal foram o CIV, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ e Mistura Enriquecida com Cálcio (CEM). A análise desses protocolos clínicos revela a amplitude de variações no RET. Entretanto, é importante destacar que não há informações sobre os procedimentos aplicados nos casos em que houve falha na tentativa.

EzEldeen et al. (2015) conduziram um estudo de série de casos, a fim de padronizar um método quantitativo para analisar os resultados de RET por medições volumétricas de TCFC. Foram utilizados cinco dentes permanentes imaturos com necrose pulpar associada à periodontite ou abscesso apicais, radiograficamente imaturos (ápice aberto e canal amplo). Destaca-se que um deles (pre-molar autotransplantado) demonstrava sinais de reabsorção radicular externa. Para a RET, os dentes foram anestesiados sem vasoconstritor desde a primeira sessão, na qual a cavidade pulpar foi acessada e irrigada com NaOCl 2,5% sem instrumentação mecânica. Em seguida, os canais foram secos e uma pasta biantibiótica (ciprofloxacino e metronidazol) foi utilizada para revesti-los por 10 a 14 dias, sob selamento cavitário com CIV. Na segunda intervenção, a medicação intracanal foi removida por irrigação com NaOCl 2,5%. Em seguida, a dentina foi condicionada com EDTA 17% e a ausência de exsudato, confirmada. Com uma K-file #10, a região periapical foi sobreinstrumentada para gerar sangramento, que preencheu a cavidade até 3 - 4 mm aquém da JCE. Posicionou-se uma barreira de colágeno absorvível sobre o sangue e, a seguir, MTA até a JCE. A cavidade foi, então, selada com pontas de papel úmidas (para fornecer a água necessária ao assentamento do MTA) e CIV modificado por resina, para que, em 7 - 14 dias, essa restauração provisória e pontas

de papel fossem substituídos por CIV e resina composta. As imagens de TCFC foram adquiridas no pré-operatório e na reavaliação aos 12 meses nas regiões do dente tratado por RET e do contralateral, para controle. Através do software (MeVisLab) a imagem do dente foi separada dos tecidos adjacentes; e seus tecidos duros, do canal pulpar. Posteriormente, realizou-se a reconstrução em 3D e, isto posto, mediu-se os volumes das paredes (dentina + cimento) e do canal radicular, da JCE ao ápice nas duas aquisições de cada dente. Todos os cinco dentes estavam assintomáticos nas reavaliações e, tomograficamente, apresentaram cura completa das lesões periapicais e neoformação óssea. Na análise 3D, constatou-se desenvolvimento continuado da raiz (formação de ápice) em todos os dentes, com obliteração apical progressiva em dois casos. Observou-se, também, espessamento significativo das paredes dos canais pelo crescimento interno de 27,9 mm³ de tecido duro em média, o qual não seguiu um padrão de desenvolvimento em nenhum dente. Dessa forma, concluíram que o RET foi bem-sucedido, induzindo a cura do estado de doença e o desenvolvimento radicular. Também, a acurácia de medidas da TCFC foi verificada por comparação com microtomografia computadorizada em amostra *in vitro* e não houve qualquer diferença significativa entre os aparelhos. Por fim, o método padrão de análise 3D proposto se mostrou valioso na avaliação dos resultados de RET.

Lei et al. (2015) relataram um caso clínico para descrever, histo e imuno histoquimicamente, um pré-molar inferior que foi tratado quando imaturo devido à necrose pulpar. Uma menina de 10 anos queixava-se de dor ao comer por 2 semanas. O cirurgião-dentista realizou acesso no dente 46, que apresentava cárie extensa, mas a dor não cessou. Encaminhada para endodontia, constatou-se dente 46 sem mobilidade, não sensível à palpação, nem aos testes de vitalidade pulpar frio e elétrico, o qual foi tratado por terapia endodôntica convencional. Já o dente 45, livre de cárie, apresentava *dens evaginatus*, com fratura do tubérculo oclusal, edema e eritema vestibulares em região apical, sensibilidade à palpação, mobilidade grau 2 e não responsividade aos testes de vitalidade pulpar, além de imagem radiográfica denotando rizogênese incompleta e lesão radiolúcida periapical. Primeira visita: sem anestesia para avaliar a presença tecido sadio, o dente 45 foi acessado, liberando exsudato sanguino-purulento. Não houve debridamento mecânico, mas irrigação com 20 mL de NaOCl 1% para a desinfecção, seguida da aplicação de pasta triantibiótica (ciprofloxacino 100 mg, metronidazol 100 mg e cefaclor 100 mg, com 1 mL de água estéril) no canal seco, até a JCE; a cavidade foi selada com 3 mm de Cavit e 2 mm de

CIV por 4 semanas. Na segunda sessão, o dente estava assintomático, anestesia local sem vasoconstritor foi administrada e, após o acesso, a medicação intracanal foi removida com água estéril, seguida por irrigação com 10 mL de EDTA 17% e secagem. Então, uma K-file #35 foi utilizada para lacerar os tecidos periapicais, produzindo sangramento até 3 mm aquém da JCE, o qual foi coberto com algodão úmido por 15 minutos para que coagulasse. Então, cobriu-se o coágulo com uma camada de CollaPlug e 3 mm de MTA ProRoot. A cavidade foi selada com algodão úmido e Cavit, para que, na terceira sessão, o dente fosse definitivamente restaurado com resina composta. Em reavaliação aos 6 meses, o dente estava assintomático e apresentava evidência radiográfica de aumento da espessura dos canais radiculares e estreitamento apical, além de resposta positiva ao teste elétrico de vitalidade pulpar e negativa para o teste frio. Aos 10 meses, ainda assintomático, estreitamento apical, espessamento das paredes do canal e até alongamento da raiz foram observados em radiografia. A resposta aos testes de vitalidade elétrico e a frio foi positiva, semelhante à dos dentes 44 e 35. Nesse momento, os dentes 45 (teste) e 35 (controle) precisaram ser extraídos por razões ortodônticas. Após a extração, foram fixados em formol 10%. As lâminas de secção longitudinal do dente 45 desmineralizado revelaram que o tecido neoformado preencheu o canal até onde se localizava o MTA e consistia em tecido calcificado semelhante a cimento celular e acelular, o qual se ligava diretamente à dentina; bem como tecido fibroconectivo bem vascularizado e inserção de feixes de colágeno nos tecidos semelhante a cimento e semelhante a osso, o qual foi identificado com células semelhantes a osteócitos e osteoblastos no terço médio do canal. Já no terço apical, o tecido conectivo fibroso era como uma extensão do ligamento periodontal. Neurônios e fibras nervosas foram histologicamente observadas no tecido neoformado, e sua presença, confirmada por imunohistoquímica. Odontoblastos não foram detectados. Os autores concluíram que o RET em dente humano imaturo induziu a formação de tecido fibroso conectivo e tecidos semelhantes a osso e cimento com desenvolvimento continuado das estruturas radiculares, bem como foi possível identificar regeneração nervosa.

Saoud et al. (2015) relataram 2 casos clínicos para descrever o potencial do uso de RET no retratamento de dentes que apresentaram persistência de periodontite apical após tratamento endodôntico. Caso 1: paciente de 26 anos compareceu com edema e dor labial associados aos dentes anteriores superiores, havia histórico de trauma e subsequente tratamento endodôntico convencional dos elementos 11 e 21

há 10 anos. Clinicamente, o dente 21 se apresentou sensível à palpação e percussão, subtraído da restauração coronária e com um edema endurecido labial à região periapical, ao passo que o 11 estava assintomático. Radiograficamente, ambos eram maduros e o 11 estava sem alterações, mas o 21 apresentou lesão radiolúcida periapical e obturação insatisfatória de seu canal. Na primeira visita, sob anestesia com vasoconstritor, o dente 11 foi acessado, a guta percha removida com uma lima Hedstrom #20, o comprimento de trabalho foi estabelecido 0,5mm aquém do ápice e o dente foi instrumentado com rotatório ProTaper Universal para retratamento D1, D2 e D3 sob irrigação com hipoclorito de sódio a 2,5%, devido à amplitude do canal, ainda foi debridado manualmente com uma K-file #60. Enxaguado e seco, o canal foi preenchido com Metapaste e o acesso selado com algodão e Material Restaurador Intermediário (MRI) por 2 semanas. Na segunda sessão, com o dente assintomático e diminuição do edema, a anestesia local foi livre de vasoconstritor, a Metapaste foi removida com NaOCl e o canal debridado com K-file #60, sob irrigação, em seguida foi enxaguado com solução salina, seco, irrigado com EDTA 17% e novamente seco. Com uma K-file #25 induziu-se sangramento no canal pelo periápice, depositou-se um plug de 3mm de MTA sobre o sangue semi coagulado e selou-se a cavidade com algodão úmido de MRI, após 3 dias, a restauração provisória foi substituída por uma permanente de resina composta, após verificação do ajuste do MTA sobre o coágulo. Em reavaliação aos 13 meses, havia evidência radiográfica do processo de reparo da lesão periapical, o canal endodôntico apresentou menor amplitude em decorrência do espessamento das paredes, assim como o ápice havia reduzido sua abertura. Não houve resposta positiva aos testes de vitalidade a quente, frio e elétrico.

Caso 2: um menino de 12 anos foi encaminhado pelo pediatra para avaliação do dente 36, que havia sido submetido a tratamento endodôntico convencional 17 meses atrás em decorrência de uma cárie profunda. O paciente apresentou aumento de linfonodo submandibular ipsilateral, edema sublingual sensível à palpação na área referida, presença de fístula vestibular ao dente 36, o qual estava sensível à percussão, sem restauração coronária e com presença de recidiva de cárie. Radiograficamente, os 3 canais estavam obturados de forma insatisfatória e havia lesão periapical em ambas as raízes, as quais estavam completamente maduras. Sob anestesia troncular e isolamento absoluto, a cárie foi completamente removida. Então a cavidade pulpar foi irrigada com hipoclorito de sódio a 2,5% e seca. Gotejou-se solvente de guta-percha Carvene na entrada dos canais, o material obturador foi removido com uma H-file #15

e instrumento rotatório ProTaper Universal D1; o comprimento de trabalho foi estabelecido 0,5mm aquém do ápice radiográfico. Os canais MV e ML foram debridados até a lima D3 e o canal D até a D2, sob irrigação com NaOCl, então aplicou-se Metapaste como no caso 1, mas por apenas 1 semana. Na segunda sessão, o edema havia reduzido, sob a mesma técnica anestésica, os canais MV e ML foram instrumentados com o rotatório D3, e o distal, manualmente com uma K-file #35, ambos sob irrigação com NaOCl, então o protocolo com Metapaste foi reaplicado por mais 1 mês e meio (devido a problemas com o agendamento). Na terceira sessão, houve evidência radiográfica da diminuição do tamanho da lesão periapical; canais MV e ML foram manualmente instrumentados com uma K-file #30 e o D, com uma K-file #40 sob irrigação com NaOCl; Metapaste foi aplicada novamente. Na quarta visita, a anestesia local foi livre de vasoconstritor, desbridou-se os canais levemente com o mesmo calibre de lima da sessão anterior, então seguiu-se os protocolos para RET tal qual no caso 1, destaca-se que a restauração definitiva foi encaminhada ao dentista original, mas não chegou a ser realizada até a reavaliação aos 14 meses. Nessa, verificou-se radiograficamente a cura total da lesão periapical distal e apenas discreto aumento do espaço do ligamento periodontal ainda presente na raiz mesial. O dente não respondeu aos testes de vitalidade. Dessa forma, destaca-se que uma vantagem do uso de RET é: o tecido vital possui capacidade de resposta imune inata e adaptativa como mecanismos de defesa, além de suprimento neuro-vascular para se defender de invasores (cárie). Os objetivos do tratamento endodôntico foram alcançados: a resolução da sintomatologia e reparo da lesão periapical, outrossim, de fato é preferível preencher a cavidade com tecidos do próprio hospedeiro, à materiais estranhos.

Chrepa et al. (2015) realizaram um estudo clínico com 20 pacientes com idade média de 44 anos (variando de 20 a 85) para avaliar se, em dentes maduros com lesão periapical de origem endodôntica, o sangramento provocado desses tecidos carrega células-tronco mesenquimais (CTM) para o interior do sistema de canais. Os pacientes foram submetidos ao preparo químico-mecânico utilizando NaOCl a 6% e EDTA a 17% como irrigadores, bem como pasta de Ca(OH)_2 como medicação intracanal por 1 semana. Amostras de sangue foram coletadas da aspiração positiva pela anestesia e também do interior do canal após o desbridamento foraminal. Os pesquisadores utilizaram as análises de reação em cadeia de polimerase (PCR) e citometria de fluxo para aferir a expressão de marcadores da presença de CTM, além

do marcador que indica sua ausência. Este mostrou-se significativamente diminuído, ao passo que aqueles demonstraram aumento significativo no sangue intracanal provocado. A análise imunohistoquímica da biópsia periapical demonstrou a presença desses marcadores positivos em nichos vasculares na região. Variações de idade, sexo e tipo do dente não foram significativas nesse estudo. As células isoladas e cultivadas também demonstraram significativo potencial de diferenciação em células de fenótipo mineralizador em testes com coloração vermelha de alizarina, quando cultivadas em meio basal ou osteogênico. Dessa forma, os autores concluíram que o sangramento provocado na região periapical é capaz de oferecer CTM não diferenciadas para o interior do sistema de canais de dentes maduros.

Saoud et al. (2016b) estudaram uma série de casos a fim de comprovar se as RETs são capazes de promover a cura de lesão periapical de origem endodôntica e cessar a sintomatologia quando aplicada em dentes maduros necróticos. Foram tratados 6 pacientes, totalizando 4 dentes anteriores e 3 molares; todos com lesão periapical constatada radiograficamente antes do tratamento. O RET foi realizado em duas visitas: na primeira a câmara pulpar foi acessada e irrigada com hipoclorito de sódio 2,5%, o comprimento de trabalho foi estabelecido 0,5mm aquém do ápice radiográfico e a instrumentação foi realizada manualmente com K-files até #20. Então, seguiu-se com o emprego do sistema rotatório Pro-Taper Universal até F1 (que tem a ponta equivalente à #20) com irrigação de hipoclorito de sódio abundante. Secos, os canais foram preenchidos com Metapaste (hidróxido de cálcio; Meta Biomed Co, Ltd, Chungbuk, Korea), a cavidade foi preenchida com uma bolinha de algodão e restaurada provisoriamente por 2 semanas. Na segunda intervenção, o preenchimento foi removido, os canais foram instrumentados até F2 à F5, segundo sua espessura, sob irrigação com NaOCl. Por fim, com uma lima #15 penetrou-se o forame apical de todos os canais para garantir a patência; os canais foram preenchidos com Metapaste por mais duas semanas. Na terceira visita, o vasoconstritor não foi utilizado na anestesia. Após remoção da Metapaste, sobreinstrumentou-se os canais em 3 mm com uma lima #25, aguardou-se 15 minutos, quando, então, depositou-se uma pasta de MTA e solução salina sobre o sangue semicoagulado sem interposição de matriz de colágeno devido ao menor diâmetro dos canais de dentes maduros; uma bolinha de algodão úmida foi depositada sobre o MTA e a cavidade foi provisoriamente selada por 3 dias. Após esse tempo, sem anestesia, removeu-se o algodão e realizou-se uma restauração definitiva. Os

sete dentes foram acompanhados de 8 a 26 meses. Em sua última reavaliação, dois dentes apresentaram cura completa da lesão periapical e cinco demonstravam indício de reparo, todos em completa ausência de sintomatologia clínica desde a primeira visita para reavaliação. Nenhum dente desenvolveu sensibilidade aos testes elétrico e térmico até o fim do acompanhamento. Dessa forma, denotou-se que RETs são uma opção viável para o tratamento de dentes maduros necrosados e com periodontite apical em termos de eliminação da sintomatologia e indução de reparo dos tecidos periapicais.

Diogenes et al. (2016) revisaram a literatura acerca do histórico, do presente e do futuro de RET. O objetivo primário dessa modalidade terapêutica segue sendo a eliminação da sintomatologia e o restabelecimento da função do dente em questão, como em qualquer outro tratamento endodôntico. Os estudos demonstraram que os RETs são uma opção terapêutica para o tratamento de dentes imaturos com necrose pulpar, capaz de promover a cura de lesão periapical, o desenvolvimento radicular continuado (radiograficamente) e até restabelecer a sensibilidade pulpar. Entretanto, seu prognóstico é multifatorial, produzindo mais um reparo endodôntico guiado, que uma regeneração pulpar propriamente dita. Além disso, os autores ainda propuseram uma pirâmide de três níveis para avaliação do resultado do RET, que leva em consideração o julgamento do paciente - ausência de sintomatologia, permanência do dente em boca e em função e estética -, dos clínicos - evidência radiográfica de cura da lesão e do desenvolvimento radicular continuado-, e dos pesquisadores - evidência histológica de completa regeneração tecidual. Por fim, mais estudos são necessários para aumentar a previsibilidade de resultado dos procedimentos.

Shah (2016) conduziu um estudo para prover evidência científica com alto número de casos e acompanhamento por longo período em dentes maduros tratados por procedimento regenerativo. Foram tratados 134 dentes maduros diagnosticados com pulpite irreversível ou periodontite apical aguda ou crônica. Segundo o protocolo SealBio, acessou-se as cavidades e realizou-se o preparo químico-mecânico por via coroa-ápice sob irrigação com NaOCl 2,5% até um diâmetro de lima três vezes maior que o inicial. Aplicou-se medicação intracanal (pasta triantibiótica de 2009 a 2011, ou hidróxido de cálcio de 2011 em diante) e selou-se a cavidade com MRI por 5 a 7 dias. Na segunda sessão, com a sintomatologia resolvida e canais secos, realizou-se a “limpeza apical” alargando com limas de 2 a 4 calibres acima do instrumento de memória, a seco, sem transpor o ápice. Em seguida, realizou-se a dilatação do forame

apical até a K-file #25, seguido de lavagem com Betadine e secagem. Foi realizada uma sobreinstrumentação para gerar sangramento, seguida de formação do coágulo próximo ao forame apical, o qual foi coberto por Cavit (cimento de sulfato de cálcio) condensado até o terço cervical. Em seguida, realizou-se a restauração definitiva da cavidade. Houve reavaliação clínica e radiográfica semestral por até seis anos. Dezesseis pacientes abandonaram a preservação, houve nove falhas, sendo quatro por fator endodôntico e cinco por infiltração coronal. Cabe destacar, que se verificou reparo de lesões periapicais, bem como não formação de novas lesões no período de acompanhamento. O estudo comprovou a eficácia da técnica SealBio, ou seja, a não obturação do canal não causa infecção, uma vez que haja adequada desinfecção e vedamento da restauração coronária.

Saoud et al. (2016a) relataram três casos clínicos para avaliar o potencial de uso de RET em dentes traumatizados que tiveram: fratura radicular horizontal, avulsão (e posterior fratura), e perfuração radicular com reabsorção quanto à resolução da sintomatologia. No primeiro caso, um menino de 15 anos com histórico de trauma no incisivo central superior direito (11), há 4 semanas, queixou-se de dor intensa; clinicamente o dente estava vestibularizado, sensível à percussão e palpação e com mobilidade grau 1, sendo positivo para os testes elétrico e térmico com dor prolongada e severa. O exame radiográfico evidenciou dente maduro com fratura horizontal no terço médio. Na primeira sessão de RET, o dente foi acessado, e o comprimento de trabalho, estabelecido até a fratura com uma K-file #20 para preservar a vitalidade da porção apical da raiz. Realizou-se debridamento mecânico até a K-file #50 sob irrigação com NaOCl a 2,5%; secos, os canais foram preenchidos com Ca(OH)₂ (Metapaste) até a próxima sessão e selados por uma bolinha de algodão estéril seguida de material restaurador intermediário (IRM - Dentsply DeTrey, Konstanz, Alemanha). Na segunda intervenção, o paciente estava assintomático, nela, a anestesia local foi livre de vasoconstritor, a Metapaste foi removida com NaOCl, seguido de solução salina, secagem e enxague com EDTA 17%. A porção apical foi invadida com uma K-file #20 para provocar sangramento. Em 15 minutos, com o sangue semicoagulado, depositou-se 3mm de MTA sobre o coágulo, seguido de um algodão úmido e IRM, temporariamente, para posterior restauração definitiva. Aos cinco e 8 meses, o dente estava assintomático, mas a linha de fratura ainda estava radiograficamente presente. Nos acompanhamentos de 14 e 19 meses, ela demonstrou sinais de reparo com formação de tecido duro entre os fragmentos. O

dente não respondeu aos testes térmico e elétrico, mas estava estável e funcional. No segundo caso, uma paciente de 7 anos sofreu avulsão do incisivo central superior esquerdo (21), o dente foi reposicionado e fixado por duas semanas. Na sexta semana, em consulta endodôntica, o elemento apresentava mobilidade grau 2, sensibilidade à percussão e não respondia ao teste frio. Radiograficamente, o dente imaturo apresentava sinais de reabsorção radicular e radiolucência periapical. Eleita a RET, o dente foi acessado e apresentou exsudato purulento; então foi irrigado com NaOCl a 1%, seco e preenchido com pasta triantibiótica (metronidazol 500mg, ciprofloxacino 20mg e minociclina 100mg). A cavidade foi selada com uma bolinha de algodão, Cavit e CIV. Na segunda sessão, sob anestesia sem vasoconstritor, o dente foi acessado novamente, irrigado com EDTA a 17% e sobreinstrumentado em 2 mm para gerar sangramento. MTA foi depositado em seu terço coronal e, por fim, o dente foi restaurado com resina composta. Em reavaliação aos 15 meses, houve evidência radiográfica de cessamento da reabsorção da raiz e de seu desenvolvimento continuado com deposição de tecido mineralizado. Entretanto, o dente sofreu novo trauma com fratura horizontal no terço médio. Então, ele foi esplintado aos dentes adjacentes por seis semanas e uma contenção palatina foi colocada nos incisivos superiores. Em reavaliações de quatro e cinco anos, radiografias mostraram deposição de tecido duro entre os fragmentos, mas o dente não respondeu a testes de vitalidade, nem teve sequência em seu desenvolvimento, ainda assim permaneceu estável e funcional. Quanto ao terceiro caso, paciente masculino de 16 anos com histórico de trauma nos dentes maxilares anteriores há 2 anos compareceu queixando-se de dor e edema abaixo do lábio superior. Clinicamente, o edema era pontual à região periapical do incisivo central superior direito (11), o qual estava sensível à palpação e percussão, não responsivo aos testes de vitalidade, sem descoloração, com mobilidade grau 1; não havia fístula. Radiograficamente, o dente maduro apresentou lesão periapical, grande reabsorção radicular interna sem visualização de um contorno do canal (perfuração pela reabsorção), reabsorção externa mesial associada com lise do osso alveolar. A primeira sessão endodôntica foi feita sem anestesia, com irrigação por NaOCl 2,5% e instrumentação até uma K-file #30. A área de reabsorção interna foi cuidadosamente desbridada com broca Gates-Glidden nº 2. O canal foi preenchido com Metapaste e fechado com bolinha de algodão e IRM. Após 2 semanas, o dente estava assintomático e o edema havia diminuído. O elemento foi novamente acessado e a Metapaste removida com NaOCl;

desbridado até K-file #40 sob irrigação, e as áreas de reabsorção, trabalhadas com broca Gates-Glidden nº 3; então, foi revestido com pasta triantibiótica e selado com algodão e IRM por 2 semanas. Terceira sessão: anestesia foi utilizada, mas sem vasoconstritor, a PTA foi removida com NaOCl e solução salina, o canal foi seco e enxaguado com EDTA 17%, sobreinstrumentado com K-file #20, e após 15 minutos de sangramento, 3 mm de MTA foi depositado sobre o coágulo, seguido de algodão úmido e IRM, por fim realizou-se restauração final. Em reavaliação aos 8, 15 e 19 meses, houve evidência radiográfica de processo de reparo progressivo da reabsorção radicular e da lesão periapical, com aumento da espessura das paredes dentinárias nas áreas em que houve reabsorção interna. Dessa forma, foi possível especular que no caso 1, o reparo da fratura horizontal se deu pela produção de dentina reacionária pelos odontoblastos neoformados oriundo da porção apical do canal (que não estava necrosado) e cimento produzido pelos cementoblastos diferenciados das células-tronco do ligamento periodontal; enquanto no caso 3 o reparo da lesão reabsortiva foi através da deposição de tecido semelhante a cimento, apenas, pois não havia tecido pulpar original viável para gerar um tecido dotado de odontoblastos, já no caso 2, o reparo da fratura ocorreu a partir dos tecidos peirodontais. Portanto, depreende-se que o RET tem potencial para a terapia de fratura radicular horizontal, avulsão e reabsorção radicular.

Saoud et al (2016) relataram três casos clínicos para avaliar o potencial de uso de RET em dentes traumatizados que tiveram: fratura radicular horizontal, avulsão (e posterior fratura), e perfuração radicular com reabsorção quanto à resolução da sintomatologia. Em todos os casos, utilizou-se BC como scaffold de MTA para o selamento coronal. No primeiro caso, um menino de 15 anos com histórico de trauma no incisivo central superior direito (11), há 4 semanas, queixou-se de dor intensa; clinicamente o dente estava vestibularizado, sensível à percussão e palpação e com mobilidade grau 1, sendo positivo para os testes elétrico e térmico com dor prolongada e severa. O exame radiográfico evidenciou dente maduro com fratura horizontal no terço médio. O RET foi conduzido com NaOCl 2,5% e EDTA 17% como irrigantes, Ca(OH)_2 (Metapaste) como medicação intracanal. Aos cinco e 8 meses, o dente estava assintomático, mas a linha de fratura ainda estava radiograficamente presente. Nos acompanhamentos de 14 e 19 meses, ela demonstrou sinais de reparo com formação de tecido duro entre os fragmentos. O dente não respondeu aos testes térmico e elétrico, mas estava estável e funcional. No segundo caso, uma paciente de

7 anos sofreu avulsão do incisivo central superior esquerdo (21), o dente foi reposicionado e splintado por duas semanas. Na sexta semana, em consulta endodôntica, o elemento apresentava mobilidade grau 2, sensibilidade à percussão e não respondia ao teste frio. Radiograficamente, o dente imaturo apresentava sinais de reabsorção radicular e radiolucência periapical. Eleita a RET, utilizou-se NaOCl a 1% e EDTA como irrigantes, e TAP (metronidazol 500mg, ciprofloxacino 20mg e minociclina 100mg) como medicação intracanal. Em reavaliação aos 15 meses, houve evidência radiográfica de cessamento da reabsorção da raiz e de seu desenvolvimento continuado com deposição de tecido mineralizado. Entretanto, o dente sofreu novo trauma com fratura horizontal no terço médio. Então, ele foi esplintado aos dentes adjacentes por seis semanas e uma contenção palatina foi colocada nos incisivos superiores. Em reavaliações de quatro e cinco anos, radiografias mostraram deposição de tecido duro entre os fragmentos, mas o dente não respondeu a testes de vitalidade, nem teve sequência em seu desenvolvimento, asinda assim permaneceu estável e funcional. Quanto ao terceiro caso, paciente masculino de 16 anos com histórico de trauma nos dentes maxilares anteriores há 2 anos compareceu queixando-se de dor e edema abaixo do lábio superior. Clínicamente, o edema era pontual à região periapical do incisivo central superior direito (11), o qual estava sensível à palpação e percussão, não responsivo aos testes de vitalidade, sem descoloração, com mobilidade grau 1; não havia fístula. Radiograficamente, o dente permanente apresentou lesão periapical, grande reabsorção radicular interna sem visualização de um contorno do canal (perfuração pela reabsorção), reabsorção externa mesial associada com lise do osso alveolar. NaOCl 2,5% e EDTA 17% foram empregados como irrigadores, a medicação intracanal aplicada foi a metapaste. Em reavaliação aos 8, 15 e 19 meses, houve evidência radiográfica de processo de reparo progressivo da reabsorção radicular e da lesão periapical, com aumento da espessura das paredes dentinárias nas áreas em que houve reabsorção interna. Portanto, depreende-se que o RET tem potencial para a terapia de fratura radicular horizontal, avulsão e perfuração por reabsorção radicular interna.

Marí-Beffa, Segura-Egea e Díaz-Cuenca (2017) revisaram a literatura acerca de procedimentos endodônticos regenerativos (RET) para discutir os resultados histológicos dessa modalidade terapêutica *in vivo* sob a hipótese de regulação do

microambiente. Os autores inferiram que bons resultados histológicos são encontrados após RETs, derivados de experimentos *in vivo* com células humanas em modelos animais. Ademais, sugerem alterações no modelo de bioengenharia clássica e o uso de células-tronco pluripotentes (iPSs) apenas quando há fator de transcrição apropriado e destacam a dentina como um nicho de fatores de crescimento, cabendo apenas liberá-los. Dessa forma, a pesquisa sobre o emprego de fatores de crescimento, agora, se volta para propiciar a sobrevivência das células-tronco.

Alagl et al. (2017) realizaram um estudo clínico randomizado para avaliar os resultados da revascularização com o uso de PRP em comparação com o protocolo convencional (apenas com o coágulo sanguíneo). Foram selecionados 16 pacientes, totalizando 32 dentes permanentes, uniradiculares, imaturos, necrosados, com periodontite apical ou abscesso. Os canais não foram instrumentados, mas ricamente irrigados com hipoclorito de sódio a 2,5%, solução salina e clorexidina a 0,12%, respectivamente. A dentina da câmara pulpar foi, então, selada com um agente de união para evitar o manchamento. A seguir, aplicou-se uma pasta triantibiótica (metronidazol, ciprofloxacino e minociclina em água destilada) a 0,1 mg/ml apical à JCE durante três semanas. Eliminada a sintomatologia, a pasta foi removida com EDTA e solução salina. No grupo de protocolo convencional, preencheu-se até a JCE com sangue. Já no grupo teste, o PRP foi adicionado de solução estéril de hidróxido de cálcio a 10% e trombina bovina e injetado até a JCE. Em ambos, após a coagulação, MTA branco foi depositado diretamente sobre o material coagulado, seguido de CIV e resina composta. Realizou-se avaliação clínica e radiográfica trimestral por um ano. Os pacientes foram reavaliados clínica e tomograficamente a cada três meses por um ano. Um paciente (2 dentes) não retornou para o acompanhamento. Em um mês pós tratamento, todos os dentes estavam assintomáticos. Quanto à avaliação tomográfica, a diminuição no tamanho da lesão, bem como o aumento na densidade óssea e no comprimento da raiz foram significativos em ambos os grupos. O desenvolvimento continuado da raiz ou selamento apical foi observado em 22 dentes, sendo 14 no grupo PRP e 8 no controle. Além disso, nesse tempo, 19 elementos apresentaram sensibilidade pulpar, sendo 13 e 6 nos grupos PRP e controle, respectivamente. O grupo PRP foi significativamente superior ao grupo controle quanto ao comprimento da raiz aos 12 meses. Assim, puderam concluir que o PRP + MTA é um *scaffold* viável para a RET, com eficácia

semelhante à do protocolo convencional (apenas com o coágulo + MTA) do grupo controle.

Chaniotis (2017) publicou o relato de três casos clínicos para sugerir a re-vitalização como uma opção de tratamento viável para falhas em RET, as quais podem ocorrer devido às características de abertura do forame apical, finas paredes das raízes, recorrência do estado de doença, formação de uma ponte de dentina parcial ou constrição apical. Caso 1: menino de 8 anos com histórico de trauma no dente 21 há seis meses compareceu com dente sem resposta aos testes elétrico e ao frio e descoloração do elemento; radiograficamente, apresentou dente 21 imaturo, com finas paredes dentinárias e lesão periapical. Após o acesso, aguardou-se até cessar a drenagem de secreção purulenta, seguiu-se com irrigação por pressão negativa com NaOCl a 3%, seguido pelo preenchimento do canal com a mesma solução e 3 ciclos de ativação ultrassônica de 20 segundos cada. O canal foi seco com a macrocânula Endo-Vac, enchido com EDTA a 17% por 2 minutos, enxaguado com água estéril e novamente seco. Com uma K-file #40, lacerou-se os tecidos periapicais para obter sangramento para a formação do coágulo abaixo da JCE, sobre o qual depositou-se MTA branco, seguido por CIV modificado e restauração por resina composta. Em reavaliação aos dois anos, o dente estava assintomático, mas apresentava uma descoloração cervical crescente com o tempo. Radiograficamente, houve cura da lesão osteolítica, mas não foi observado desenvolvimento continuado da raiz, situação perpetuada no 3º ano; entretanto, no 4º ano, houve formação de fístula e uma rarefação óssea foi radiograficamente constatada. Optou-se por um retratamento. Sob anestesia local, o canal foi acessado, o MTA foi removido com ultrassom sob irrigação por água estéril e, ao fim, observou-se drenagem purulenta. O canal foi irrigado por pressão positiva com NaOCl a 6%, seco e preenchido com Ca(OH)_2 por uma semana. Em seguida, realizou-se um plug apical de MTA, e preenchimento do canal com guta-percha termoplastificada. Em reavaliação aos cinco anos, houve cura da lesão sem eventos indesejados. Caso 2: menino de 8 anos com histórico de fratura de esmalte e dentina do dente 21 há 3 meses - assintomático no momento da consulta - e alergia a antibióticos não especificada. Clinicamente, detectou-se fístula vestibular associada ao dente 21, o qual não respondeu a testes elétrico e térmico. Radiograficamente, identificou-se raiz imatura associada a lesão osteolítica. O dente foi anestesiado localmente com solução anestésica livre de vasoconstritor, acessado, teve o canal desinfetado através de irrigação por pressão

negativa com 30 ml de NaOCl a 3%, seguida por preenchimento do canal com EDTA a 17% por 2 minutos, irrigação final com água estéril e secagem. Em seguida induziu-se sangramento por sobreinstrumentação e depositou-se Biodentine sobre o coágulo formado, esse material foi coberto com algodão por 15 minutos para permitir seu assentamento; logo após, cobriu-se o Biodentine com CIV modificado e restaurou-se a cavidade com resina composta. No sexto mês, houve evidência radiográfica de fechamento apical, processo de cura da lesão osteolítica e o dente estava assintomático. Entretanto, em um ano, a fístula reapareceu e foi constatada lesão periapical, radiograficamente. Diante da falha do RET, optou-se por realizar retratamento convencional com obturação por guta-percha em sessão única após irrigação por NaOCl a 3% e EDTA a 17%. Em uma semana, houve cicatrização da fístula e, em reavaliação aos 3 anos, havia cura total dos tecidos periapicais e o dente se apresentava assintomático. Caso 3: menina de 7 anos compareceu sob queixa de dor e edema associados ao dente 11, o qual tinha histórico de fratura de esmalte e dentina há seis meses. Foi tratado tal qual no caso 2, anterior. Em reavaliação aos três meses, o dente estava assintomático e não havia edema; aos 6 meses, surgiu uma fístula correlata à imagem de lesão periapical observada radiograficamente. Realizou-se retratamento: na primeira sessão, o dente foi acessado novamente, sob anestesia local, e o Biodentine foi removido ultrassonicamente. Seguiu-se com irrigação por NaOCl a 3% por pressão negativa, secagem e preenchimento do canal com $\text{Ca}(\text{OH})_2$ por seis meses e restauração com CIV. Na segunda visita, foi administrada anestesia local sem vasoconstritor, a medicação foi removida por irrigação com água estéril, seguida por NaOCl através do macrocânula Endo-Vac para atingir o terço apical, inundação do canal com EDTA a 17% por dois minutos e, por fim, enxágue com água destilada. Induziu-se sangramento pela sobreinstrumentação com K-file #50, com formação de coágulo até a JCE, sobre o qual depositou-se um plug de Biodentine. Então, restaurou-se a cavidade com resina composta. Dois anos após, observou-se tecidos saudáveis clinicamente e, através de radiografia, cura da lesão periapical, aumento de espessura das paredes dentinárias e fechamento apical, mas sem sinais de recuperação de sensibilidade. Destaca-se que o prognóstico do RET está diretamente relacionado à desinfecção alcançada, quer seja em protocolos de sessão única ou múltiplas. Entretanto, a visita única pode não ser adequada para o tratamento de dentes com raízes imaturas e lesão periapical estabelecida, uma vez que a principal causa de falha nos casos relatados foi a sobrevivência de

microrganismos no canal radicular após a conclusão da sessão única. Dessa forma, os cirurgiões-dentistas devem se atentar para o risco de falha a longo prazo do RET. Todavia, após detectada a falha, ainda há opções terapêuticas como tratamento endodôntico convencional, caso uma barreira apical tenha sido formada pela RET, ou apicificação, ou mesmo uma nova tentativa de revitalização, caso isso não ocorra ou caso não haja fechamento apical. Ainda salientaram, que o grau de sucesso dos procedimentos endodônticos regenerativos é amplamente medido pela extensão em que é possível atingir os objetivos primário, secundários e terciários. O objetivo principal é a eliminação dos sintomas e aparecimento de evidências de consolidação óssea. O objetivo secundário é o aumento da espessura/comprimento da parede da raiz, e o objetivo terciário é a resposta positiva aos testes de vitalidade.

Fahmy et al. (2017) publicaram um estudo clínico em modelo animal com objetivo de avaliar o potencial regenerativo de dentes maduros segundo diferentes protocolos de *scaffold* e antibióticos para testar a hipótese nula de que não haveria diferença significativa nos resultados obtidos. Produziu-se a necrose e lesão periapical nos dentes maduros de cães através do acesso à câmara pulpar e exposição manual à placa dentária; verificou-se lesão periapical após 4 semanas. Os grupos de protocolo continham 12 raízes cada (3 pré-molares inferiores de cada um dos 2 cães) e foram tratados com: pasta biantibiótica (DAP)/coágulo; ciprofloxacino/colágeno; DAP/colágeno; pasta triantibiótica modificada (mTAP)/colágeno; ciprofloxacino/Gelfoam; DAP/Gelfoam; mTAP/gelfoam; controle positivo: dentes infectados; controle negativo: dentes hígidos. A DAP é composta por ciprofloxacino e metronidazol, e a mTAP, por ciprofloxacino, metronidazol e amoxicilina. Quanto ao protocolo de REP: passo 1: os dentes foram limpos, isolados e acessados, o CT foi determinado eletronicamente e as raízes, preparadas até K-file #60, a irrigação final foi feita com 20mL de NaOCl 1,5% e EDTA 17% em cada canal. As pastas antibióticas foram preparadas em propilenoglicol a 1 mg/ml em partes iguais segundo o protocolo de cada grupo. A seguir, revestiu-se os canais com a medicação segundo o grupo até a JCE e selou-se a cavidade com CIV por quatro semanas. Na segunda intervenção, a medicação foi removida por irrigação com 20 ml de EDTA 17% por cinco minutos por canal, seguido por solução salina, secagem e sobreinstrumentação, para permitir o fluxo sanguíneo até a JCE, então, colocou-se colágeno ou gelfoam (lavados com PBS) por incrementos sobre o coágulo, seguido de MTA branco e CIV. Em 30 dias, confirmou-se a cura da lesão periapical e extraiu-se os dentes em que houve reparo

ósseo e seguiu-se com a descalcificação e parafinação. Histologicamente, os procedimentos de revascularização promoveram significativo crescimento tecidual para o interior dos canais (presente em 88% dos casos), vascularização (elevada em 59,5% e moderada em 24% dos casos) e redução da inflamação. O crescimento tecidual interno e vascularização foram melhores nos grupos ciprofloxacino-colágeno e DAP-colágeno ($P < 0,05$). Além disso, foi possível observar também fibras de Sharpey conectando tecido semelhante a cimento e dentina, ilhas de tecido semelhante a osso. Através de imunofluorescência, verificou-se que todos os protocolos de desinfecção aumentaram significativamente a intensidade de vimetina: DAP, 0,097863; ciprofloxacino, 0,084847 e TAP 0,004339. Além disso, o uso de uma *scaffold* também teve impacto significativamente positivo, sendo que os grupos com colágeno foram superiores aos de Gelfoam ($p < 0,05$). Destaca-se que os grupos Ciprofloxacino-colágeno e DAP-colágeno foram significativamente superiores aos demais, tendo valores comparáveis aos do controle negativo ($p > 0,05$); seguidos pelo DAP-Gelfoam. Observou-se células estreladas na margem do canal em três amostras do grupo DAP-colágeno (histologicamente também). Ademais, só houve casos de necrose nos grupos TAP-Gelfoam, TAP-colágeno, CIP-Gelfoam e DAP-coágulo. Ciprofloxacino e pasta biantibiótica/colágeno resultaram em crescimento interno do tecido corono-apical significativamente melhor, vascularização, formação de cimento e processos inflamatórios significativamente menores ($p < 0,05$). Dessa forma, através dos protocolos, foi possível conter o processo inflamatório e induzir a neoformação tecidual, mas os melhores resultados foram obtidos com o uso de DAP-colágeno, Ciprofloxacino-colágeno e DAP-gelfoam, respectivamente. Os autores concluíram que os protocolos aplicados revascularizaram canais necróticos maduros e reduziram a inflamação, particularmente nos grupos Ciprofloxacina/colágeno e Pasta biantibiótica/colágeno.

Botero et al. (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar se há diferença entre as taxas de sucesso da RET em protocolos de visita única ou com mais de 1 sessão. Para isso, 25 pacientes, totalizando 28 dentes permanentes, maduros e necróticos, com pelo menos 1mm de abertura apical, foram aleatoriamente divididos em dois grupos: indução de sangramento imediata ($n=13$), em que o sangramento foi provocado imediatamente após o PQM e uma membrana de colágeno foi posicionada sobre o coágulo formado, seguido de MTA e uma pequena esponja antes da restauração temporária. No segundo grupo, a indução do

sangramento foi tardia (n=15), nele aplicou-se Ca(OH)_2 como medicação intracanal após o PQM, nos casos da presença de secreção, irrigava-se com clorexidina 0,12%; por fim, o coágulo intracanal foi produzido numa segunda sessão (foram permitidas 2 visitas com recolocação de Ca(OH)_2 intracanal diante da persistência da sintomatologia). O sucesso foi definido como a ausência de sintomas e redução da lesão periapical. Avaliou-se clínica e radiograficamente nos meses 1, 3 e 12, neles, todos os pacientes apresentaram-se assintomáticos. Não houve diferença significativa na taxa de sucesso dos dois grupos. Quanto à indução tardia, 8 dos 15 dentes foram desclassificados por falta de cooperação do paciente (6) ou precisaram de mais de duas visitas com irrigação e reaplicação da medicação intracanal (2); esse grupo registrou uma taxa de sucesso de 71%. No grupo de indução imediata, 4 dos 13 casos não formaram o coágulo sanguíneo. Ainda houve registro de falha de três casos na reavaliação aos 3 meses e um caso aos 12 meses, com persistência do processo patológico e aumento da lesão periapical. Dessa forma, a taxa de sucesso foi de 33%. Além disso, o trauma foi a etiologia mais comum, e os nove casos de sucesso do estudo estavam todos no estágio 9 de Nolla. Depreendeu-se que a etiologia e o estágio de desenvolvimento dos dentes são relevantes para a escolha terapêutica, ao passo que são necessários novos estudos para estabelecer que a indução de sangramento imediata ou tardia seja superior.

He et al. (2017) revisaram a literatura acerca do uso da terapia endodôntica regenerativa em dentes maduros a fim de fornecer uma justificativa científica para essa aplicação. Foram detectadas duas vertentes para a formação tecidual e regeneração na RET: transplante de células-tronco/progenitoras *ex vivo* cultivadas ou o recrutamento de células endógenas por quimiotaxia. Há algumas questões quanto ao fornecimento de células-tronco pulpares (CTP) para a regeneração pulpar: no momento da desinfecção de dentes infectados ou fraturados, todas as células são eliminadas do canal, inclusive as CTP, então de onde obter CTP autólogas se os demais dentes do paciente estão hígidos? Além disso, há pouca evidência de que CTP isoladas e multiplicadas *in vitro* fornecerão odontoblastos em número suficiente para produzir dentina em quantidade clinicamente significativa. Dessa forma, a origem de células para repovoar o canal radicular seria extrarradicular: células-tronco do ligamento periodontal e do osso alveolar adjacente, elevando mais duas questões: sendo traumática, a colheita para transplante ainda se justificaria para a RET? Outrossim, essas células teriam a habilidade para se diferenciar em unidades

pulpaes, dada a sua origem? Por fim, os autores concluíram que há evidências que apoiam a endodontia regenerativa em dentes permanentes maduros, mas os protocolos provavelmente serão diferentes daqueles aplicados em dentes imaturos. Ademais, não se conhece as moléculas presentes no coágulo sanguíneo responsáveis pela quimiotaxia das células-tronco apicais na revascularização, a qual demonstra sucesso em dentes imaturos. Portanto, a administração de fatores de crescimento no interior dos canais após o PQM ainda demanda estudos em populações humanas em grande escala.

Jiang, Liu e Peng (2017) realizaram um estudo clínico controlado, randomizado, para avaliar se o uso de membranas de colágeno (Bio-Gide) induz formação dentinária em endodontia regenerativa em dentes imaturos. Com esse fim, 46 dentes imaturos e não vitais foram distribuídos em dois grupos: com (experimental) e sem (controle) a colocação da membrana sobre o coágulo sanguíneo na altura do terço médio da raiz na etapa final do tratamento. Realizou-se avaliação clínica e radiográfica trimestral por 6 meses. Quarenta e três dentes chegaram ao final da preservação e todos eles demonstraram sucesso clínico com resolução da sintomatologia e da lesão periapical, quando presente. Os resultados com os valores referentes ao grupo controle e experimental, respectivamente, foram: desenvolvimento radicular completo: cinco e oito dentes; aumento na espessura dentinária no terço apical: 91% e 86%; aumento na espessura dentinária no terço médio 55% e 100%; diminuição do forame apical: 91% e 100%; alteração de cor da coroa: 64% e 71%; calcificação pulpar: 55% e 48%; teste elétrico positivo: 18% e 33%. Constatou-se que houve diferença significativa entre os grupos apenas no aumento da espessura da parede dentinária no terço médio. Quando ocorreram, o aumento de espessura dentinária no terço apical e diminuição na abertura do forame foram discretamente mais expressivos no grupo controle, tal qual o aumento no comprimento radicular. Nos casos em que não houve sangramento suficiente o padrão de resultado foi seguido, porém no grupo experimental, embora de modo não significativo, o aumento de espessura dentinária foi muito mais perceptível. Havia 25 casos com lesão periapical e 18 sem, não houve diferença entre esses dentro os grupos: RET são efetivos mesmo diante da presença dessas lesões. Dessa forma, depreendeu-se que o uso da membrana de colágeno Bio-Gide não impactou diretamente no sucesso do RET nem no desenvolvimento apical da raiz, mas promoveu a deposição de dentina no terço médio: região em que foi posicionada.

Lin et al. (2017) conduziram um estudo prospectivo randomizado para comparar os resultados do tratamento endodôntico regenerativo (RET) com a apicificação em dentes imaturos com necrose pulpar e periodontite apical. Para ambos os grupos, utilizou-se 20ml de NaOCl 1,5%, de EDTA 17% e de NaCl 0,09% como soluções irrigadoras. Utilizou-se uma pasta triantibiótica composta por ciprofloxacino, metronidazol e cloridrato de clindamicina como medicação intracanal, e para induzir a apicificação, foi aplicado o hidróxido de cálcio. A avaliação foi realizada por tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC). Da amostra de 118 pacientes, apenas 103 persistiram até a reavaliação aos 12 meses. Obteve-se 100% de sobrevivência para ambos os grupos, bem como estavam assintomáticos ao fim do estudo. Houve aumento significativo na espessura da raiz e espessura das paredes radiculares no grupo RET, mas não na redução da abertura do forame apical. Com o RET, os casos de *dens in dente* mostraram melhores prognósticos do que os casos de trauma. Uma taxa de 90% de sucesso foi observada no grupo RET. Os autores salientaram que, em outros estudos, taxas de sucesso menores foram encontradas com acompanhamento por mais de 12 meses.

Kaval, Güneri e Çalişkan (2018) relataram um caso clínico de RET em dente com perfuração no terço médio da raiz por reabsorção radicular interna. Paciente feminina, 14 anos, queixou-se de dor moderada associada ao dente 22, que estava sensível à percussão e não responsivo ao teste pulpar elétrico. Através de TCFC, confirmou-se a perfuração do terço médio comprometendo as paredes vestibular, palatina e mesial da raiz devido à ampla reabsorção radicular interna, processo que ainda invadiu a tábua óssea cortical vestibular. Na primeira sessão de RET, sob anestesia local, o dente foi acessado e, irrigado com NaOCl 1% e água destilada, para a realização do debridamento - com o CT estabelecido até a borda coronal da reabsorção - até a K-file #80. Em seguida, trabalhou-se mecanicamente a porção apical à lesão reabsortiva da raiz com uma K-file #15 à #45, até 1 mm aquém do ápice radiográfico. Por fim, irrigou-se o canal com EDTA a 17%. O sangramento originado das paredes da reabsorção não foi completamente detido, mas a porção coronal do canal, foi seca. Preencheu-se o canal com Ca(OH)_2 e selou-se a cavidade com CIV por 4 semanas. Na segunda sessão, a medicação intracanal foi removida com NaOCl 1%, EDTA 17% e água destilada. Ainda com sangramento naquela região, o hidróxido de cálcio foi reaplicado e a cavidade selada. A paciente retornou 3 meses após (por motivos pessoais) com o dente assintomático. Seguiu-se com remoção do

preenchimento e irrigação com NaOCl 1%, EDTA 17% e água destilada. Induziu-se sangramento no interior do canal através da sobreinstrumentação com uma K-file #20, depositou-se MTA diretamente sobre o coágulo sanguíneo, cobriu-se-o com algodão úmido e restaurou-se com CIV. Após dois dias, realizou-se a restauração definitiva com resina composta. Em 6 meses, o dente estava assintomático e radiografias periapicais evidenciaram a formação de tecido mineralizado na região perfurada, bem como remodelamento da superfície radicular. Aos 2 anos, através de TCFC, constatou-se reparo das paredes vestibular e palatina da raiz, e aumento de espessura das superfícies reabsorvidas, além de cura significativa da lesão perirradicular e observação de espaço do ligamento periodontal compatível com estado de saúde. Não houve resposta positiva aos testes de vitalidade pulpar a frio e elétrico. Os autores concluíram que a RET é uma alternativa de intervenção para casos de reabsorção radicular interna com perfuração, além disso o Ca(OH)_2 é uma medicação intracanal em potencial nos RET's.

Xu e Li (2018) relataram o caso clínico de tratamento de um pré-molar maduro por REP com acompanhamento por 30 meses. Paciente de 15 anos compareceu com queixa de dor ao beber água gelada, no dente com histórico de cárie 3 meses antes. O dente apresentava restauração OD em resina composta, responsivo ao teste de vitalidade pulpar e sem sensibilidade à palpação e percussão. Sob anestesia local, o dente 25 foi acessado, e irrigado com NaOCl 5,25% e EDTA 17%, parcialmente seco e pulverizado com ciprofloxacino e metronidazol em pó na cavidade, então selou-se-a com cimento de óxido de zinco e eugenol. Em duas semanas, o dente estava assintomático, com anestesia local, removeu-se a medicação intracanal com NaOCl a 5,25%, a seguir, ampliou-se a abertura do forame apical para 0.6 mm com uma lima K-file #60, irrigou-se com EDTA 17%, que permaneceu 1 minuto em repouso, secou-se o canal e sobreinstrumentou-se-o com uma K-file #25, induzindo sangramento ao canal, sobre ele, depositou-se MTA 2 mm abaixo da JCE e selou-se a cavidade com CIV, que posteriormente, foi substituído por resina composta. Aos três meses, o dente estava assintomático, sem resposta à testes de vitalidade e com espaço do ligamento periodontal normal. Já aos seis meses, as condições foram mantidas e o dente respondeu positivamente aos testes de vitalidade pulpar elétrico e a frio (endo-ice) de modo semelhante aos não afetados (controle), resultados preservados até os 12 meses, quando ainda se detectou espessamento das paredes dentinárias. Aos 13 meses, a vitalidade pulpar estava normal e não havia lesão periapical. Isto posto, o

estudo demonstrou que o RET foi capaz de eliminar a sintomatologia clínica e a lesão radiográfica, além de induzir a formação de tecido mineralizado intracanal e a recuperação de sensibilidade pulpar.

Lee et al. (2018), com o objetivo de examinar os protocolos de RET utilizados por endodontistas estadunidenses, conduziram uma pesquisa online através de um questionário encaminhado aos 4.060 integrantes ativos da Associação Americana de Endodontia (AAE). Houve 850 respostas (20,9%), as quais mostraram que 79,8% atendiam em modalidade privada, 10,2% em universidades e 2,1% ainda eram residentes. Quanto ao número de tratamentos por ano: 76,9% executavam de 1 a 3; 19%, de 4 a 10; 3,1%, de 11 a 20; e 0,6%, mais que 20. Segundo 79,8% dos respondentes, esse número poderia ser maior se houvesse maior disponibilidade de bons candidatos ao tratamento, bem como mais evidências científicas (40,1%); apenas 2,6% indicaram que nada os encorajaria a usar a RET futuramente. Houve um empate quanto a existência ou não de uma idade que seja limitante para a tentativa de RET: 49,8% para cada (sim e não); para os 254 participantes que votaram 'sim', essa idade seria: <10 anos (1,2%), 10-15 anos (21,3%), **16-20 anos (34.6%)**, 21-29 anos (8.7%), 30-39 anos (7.1%), 40-49 anos (3.9%) e >50 anos (2.4%). Quanto à solução irrigante utilizada na primeira sessão, os endodontistas relataram utilizar: NaOCl >3% (36.7%), EDTA (29.2%), NaOCl 1.5% (23.7%), NaOCl 1.6%-3.0% (22.7%), solução salina estéril (12.5%), clorhexidina 2% (11.2%), NaOCl <1.5% (9.6), água estéril (6.5%) e clorhexidina 0.12% (6.1%). A medicação intracanal mais utilizada foi o Ca(OH)₂ (52,2%). Além disso, 70,2% dos participantes relataram não realizar desbridamento mecânico dos canais. Quanto ao número de sessões necessárias, 77,1% utilizaram duas sessões; e 20,0%, mais que duas. Dentre esses, 37,6% acreditam que a segunda sessão deve ocorrer após 2 semanas; para 32,5%, 4 semanas; para 18,2%, 3 semanas, para 7,3%, 1 semana, ao passo que para 3,9%, 5 semanas são necessárias entre as sessões 1 e 2. Em caso de persistência da infecção, 63,7% reaplicariam a mesma medicação intracanal; 17,5%, utilizariam outra medicação e 12,2%, interromperiam a RET. Na sessão de formação do *scaffold*, 77,1% dos participantes utilizariam uma anestesia sem vasoconstritor, e 22,7%, com vasoconstritor. Nessa, seria utilizado como irrigante: EDTA (57.1%), solução salina estéril (20.6%), NaOCl > 3.0% (17.8%), NaOCl 1.6% - 3.0% (13.3%), água estéril (11.4%), clorexidina 2% (10.6%), NaOCl 1.5% (9.4%), NaOCl < 1.5% (5.7%), e clorexidina 0.12% (4.9%). Para a formação do *scaffold*, 94.3% relataram induzir

sangramento; 1,6% utilizavam fibrina rica em plaquetas, e 1.0%, plasma rico em plaquetas. O MTA foi utilizado como barreira coronal por 78.4% dos participantes; EndoSequence, por 14.1%; Biodentine, por 5.3% e CIV, por 2.2%. Portanto, as práticas nos EUA são heterogêneas e destoantes dos protocolos pregados pela AAE, ainda que os endodontistas relatem utilizá-la como principal fonte de pesquisa sobre protocolos clínicos em RET.

Nazzal et al. (2018) realizaram um estudo no Reino Unido, por meio de um questionário com 22 questões para avaliar a experiência, opinião e o conhecimento de profissionais de saúde bucal pediátrica acerca do uso de RET. Noventa e oito respostas foram incluídas na análise final. Apenas 24,5% dos entrevistados alegaram usar RET no manejo de dentes imaturos necróticos. Desses, a maioria aplicou a técnica de uma a cinco vezes nos últimos cinco anos. As outras técnicas utilizadas foram apicificação com hidróxido de cálcio (48,6%) e plug apical de MTA (42,3%). A etiologia mais comum de necrose dos dentes tratados por foi trauma (54%). Vinte e nove por cento dos participantes relatou perceber que essa etiologia inferia menor sucesso ao procedimento e 9% relataram o oposto. Cinquenta por cento disseram não conhecer relação entre a etiologia da necrose e o sucesso do RET. Quanto à desinfecção do canal, o hipoclorito foi a solução mais utilizada (89,2%), cujas concentrações foram: <1,5% (42,15%); 1,5 (8,30%) e 1,6-6% (47,37%). Os 20,8% restantes utilizaram clorexidina como solução desinfetante, sendo que 8,3% empregaram a combinação de ambos. O uso de EDTA a 17% foi listado por 66,70% dos participantes. As medicações intracanal citadas foram: pasta de hidróxido de cálcio (41,7%), pasta biantibiótica (37,9%) e pasta triantibiótica (20,8%). O coágulo sanguíneo foi o principal *scaffold* (75%). O selamento oclusal foi realizado com MTA por 58,3% dos participantes, Biodentine por 20,8%, CIV por 16,7% e resina composta por 4,2% deles. Quanto ao resultado da técnica, 66,6% relataram taxa de sucesso maior que 70%; e 29,2%, entre 50-70% de sucesso. Os pesquisadores identificaram desvios quanto ao protocolo padrão estabelecido para o RET, além disso, concluíram que ainda que seja parcialmente imprevisível, o RET é um tratamento viável para dentes imaturos necróticos em casos nos quais o plug apical de MTA é contraindicado (raiz muito curta ou ápice muito aberto).

Nageh, Ahmed e El-Baz (2018) conduziram um estudo clínico para avaliar a capacidade de recuperação da sensibilidade pulpar em dentes necróticos maduros usando a RET modificada por indução de sangramento e uso de fibrina rica em

plaquetas (FRP) como *scaffold* e fonte de fatores de crescimento. Foram selecionados 15 pacientes livres de maiores comorbidades, diagnosticados com necrose pulpar e periodontite apical sintomática ou assintomática em incisivos centrais superiores permanentes maduros. Na primeira sessão, os dentes foram anestesiados com solução contendo vasoconstritor, o CT foi determinado 0,5 - 1 mm aquém do ápice radiográfico; o debridamento mecânico foi realizado até a K-file #60 - 80 na porção apical, sob irrigação com NaOCl 1,5% a cada troca de lima através de agulha com ponta fechada e saídas laterais para minimizar o extravasamento para o periápice. Por fim, o canal, seco, foi revestido com pasta biantibiótica (metronidazol 500 mg, ciprofloxacino 500 mg e salina estéril) até a JCE, seguido por uma bolinha de algodão e selamento da cavidade com CIV por 3 semanas. Na segunda sessão, sem o uso de vasoconstritor, realizou-se anestesia local e acessou-se os canais, que foram irrigados com 20 mL de EDTA 17% por 1 minuto, seguido de solução salina e secos. Os canais foram sobreinstrumentados de modo a lacerar os tecidos periapicais, gerando sangramento para o canal até abaixo da JCE. A FRP fresco foi produzida a partir de sangue venoso do paciente. Em seguida, foi fragmentada e colocada por incrementos no canal até a altura da JCE e, sobre essa camada, depositou-se 3 mm de MTA, seguido por algodão e restauração temporária. Após dois dias, esses dois últimos foram substituídos por CIV e resina composta, respectivamente. Durante todo o acompanhamento - trimestral por 1 ano - nenhum dente demonstrou sintomatologia (dor, edema ou fístula), bem como houve resolução das lesões periapicais, quando presentes inicialmente. Nove pacientes foram positivos no teste a frio. Respostas positivas ao teste elétrico aumentaram ao longo dos 12 meses chegando a um total de 9 dentes (60%) com vitalidade verificada eletricamente, dado que se mostrou significativo. Os autores especularam que a regeneração de nervos pode ser devido aos fatores de crescimento presentes no PRF; pela sobrevivência de células-tronco pulpares em região apical, que pode ocorrer em dentes maduros; pela diferenciação de células-tronco do ligamento periodontal; a partir do mesênquima de medula óssea; pela liberação de fatores de crescimento aprisionados na dentina pela irrigação com EDTA 17% ou, ainda, por reinervação colateral. Dessa forma, mesmo sem um exame histológico, inferiu-se que houve regeneração neural (capaz de detectar a invasão por agentes estranhos) e formação de um tecido vital semelhante à polpa, dotado da capacidade de resposta imune.

Ulusoy et al. (2019) realizaram um estudo prospectivo randomizado com 88 incisivos imaturos, com polpa necrosada, para comparar o resultado clínico e radiográfico da endodontia regenerativa (RET) em quatro grupos (22 dentes em cada) com o uso de plasma rico em plaquetas (PRP), fibrina rica em plaquetas (PRF), *platelet pallet* (PP) e coágulo sanguíneo (BC). Todos os protocolos foram realizados em duas sessões utilizando pasta triantibiótica entre as intervenções com clindamicina, ciprofloxacino e metronidazol. PRP, PRF e PP foram posicionados no canal até 3 mm aquém da junção cimento-esmalte, a mesma distância foi adotada para o coágulo do grupo BC. A avaliação trimestral considerou as imagens radiográficas padronizadas obtidas, presença de sintomatologia e resposta a testes elétrico e térmico. Houve falha (presença de sintomatologia) em 1 dente de BC e 1 de PRF, e 15 dentes não seguiram todo o período de preservação, a maioria nos grupos PRP, PRP e PP. Os demais 71 dentes tiveram resolução em até 6 meses em todos os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao fechamento apical completo; padrão de fechamento apical (afilado ou abrupto), exceto entre os grupos PP (com significativamente menos fechamentos afilados) e BC; aumento da largura e comprimento da raiz. RRA (área radiográfica da raiz) foi maior no grupo BC, sendo a diferença significativa quando comparado aos grupos PRF e PP, os demais grupos demonstraram resultados semelhantes entre si. Quando à RCA (área radiográfica do canal), BC teve redução significativamente maior que os demais grupos. Aos testes de vitalidade, PRP, PRF e PP testaram positivo significativamente mais rápido que BC. É interessante apontar que em 21,9% dos dentes não ocorreu nenhum desenvolvimento radicular, mas ainda assim houve resolução do processo da doença. Embora BC aparente ter melhores resultados radiográficos quanto ao desenvolvimento radicular, essa técnica também traz riscos maiores de mineralização pulpar. Ainda assim, possibilita o carreamento de células-tronco periapicais para intracanal, embora lá não haja fatores de crescimento suficiente para a criação de um tecido semelhante à polpa.

Arslan et al. (2019b) realizaram um estudo clínico randomizado controlado, a fim de provar que o resultado do tratamento endodôntico convencional (TEC) e do tratamento endodôntico regenerativo (RET) em dentes necróticos maduros unirradiculares com lesão osteolítica periapical não apresentam significativa diferença clínica, nem radiográfica. Para isso, 56 dentes foram distribuídos entre esses dois grupos (RET e TEC). A RET foi realizada utilizando-se uma pasta triantibiótica

composta por doxiciclina, metronidazol e ciprofloxacino. Doze meses após o tratamento, constataram que não houve diferença significativa nas evoluções radiográfica e clínica obtidas por ambos os grupos, exceto no manchamento coronal, que ocorreu em 10 dos 26 dentes do grupo RET. Além disso, 50% do grupo RET se tornou responsivo ao teste elétrico de vitalidade pulpar. Nesse grupo, 38,5% dos pacientes registraram desconforto devido à descoloração, o que não ocorreu no grupo TEC. Assim, os RET são uma opção viável para a terapêutica de dentes necróticos maduros com radiolucência periapical.

Arslan et al. (2019a) reportaram um caso clínico para expor os achados histológicos em um incisivo superior tratado com RET, que, posteriormente, teve sua polpa exposta devido a um trauma. Em 2015, uma jovem de 20 anos apresentou dor severa e edema na região dos dentes 11 e 21, os quais estavam sensíveis à palpação e à percussão. Radiograficamente, os dentes, maduros, apresentavam cárie e lesão periapical radiolúcida. O caso foi tratado por RET em ambos os elementos. Na primeira sessão, com anestesia local contendo vasoconstritor; após acesso da cavidade e sob irrigação com NaOCl a 1% (2 ml entre cada lima), o canal foi preparado até a K-file #80, com limas recíprocantes e manuais; a patência foi restabelecida com uma K-file #10; prosseguiu-se com irrigação final de 5 ml de NaOCl 1%, seguido por 5 ml de EDTA a 5%, por 1 minuto cada. Aplicou-se adesivo na câmara pulpar e terço coronal dos canais radiculares sem condicionamento ácido para evitar o manchamento. Preencheu-se os terços médio e apical com pasta triantibiótica (doxiciclina, metronidazol e ciprofloxacino) por três semanas. Na segunda sessão, a anestesia foi livre de vasoconstritor, a medicação intracanal foi removida com água destilada, seguida por 5 ml de NaOCl a 1% por 1 minuto, 2 ml de EDTA a 5% pelo mesmo tempo e uma irrigação final com a água destilada. Com os canais secos, induziu-se sangramento através da sobreinstrumentação com uma lima K-file #25. Para a formação do coágulo, inseriu-se algodão seco 3 mm dentro do canal radicular por 5 minutos; removido, depositou-se MTA sobre o coágulo até 3 mm aquém da JCE e a cavidade foi temporariamente selada com algodão úmido e Cavit G. No dia seguinte, realizou-se o selamento definitivo com resina composta. Na reavaliação de um ano, ambos estavam assintomáticos, a lesão periapical do dente 11 apresentava reparo total e a do dente 21 estava em processo de cura. Três anos e 5 meses depois, em 2018, a paciente fraturou a coroa dos dentes 11 e 21 por trauma uma semana antes de comparecer ao atendimento, ao qual ela compareceu assintomática, sem

edema e sem lesão periapical associada a esses dentes. Iniciou-se o procedimento sem anestesia para avaliar se havia tecido saudável. O MTA foi cuidadosamente removido com broca diamantada e ultrassom sem água para resfriamento, trabalhando-se com pausas para evitar aquecimento. A paciente teve sensibilidade ao alcançar o tecido pulpar, o qual apresentou sangramento e dor diante da irrigação com solução salina ou toque por lima manual. Os canais foram tratados de forma convencional por condensação lateral a frio e a paciente, encaminhada para a reabilitação com pino de fibra de vidro. O tecido semelhante a polpa removido foi imediatamente fixado em formol a 10% e corado com hetoxilina-eosina, além da avaliação imunohistoquímica com anti-CD34 para evidenciar vasos sanguíneos. Histopatologicamente, foi identificado MTA, pequenas ilhas de tecido semelhante a osso, estruturas vasculares, tecido conectivo fibroso com certo grau de inflamação, além de cemento acelular. Não houve detecção de tecido nervoso, nem de odontoblastos. Dessa forma, o tecido neoformado em dentes maduros foi semelhante àquilo que a literatura traz para dentes imaturos: tecido fibroso, com tecido semelhante a osso, estruturas vasculares e inflamação. Além disso, ficou evidenciado o potencial do uso de RET para a terapia de dentes maduros.

Brizuela et al. (2020) realizaram um estudo clínico randomizado controlado para avaliar a segurança e eficiência do transplante alógeno de células-tronco mesenquimais (MSC) de cordão umbilical humano encapsuladas em um biomaterial derivado de plasma no tratamento endodôntico regenerativo (RET) de dentes permanentes maduros com lesão periapical. Para o estudo, foram utilizados 36 pacientes com incisivos, caninos e pré-molares inferiores com necrose pulpar e periodontite apical, os quais foram distribuídos em dois grupos conforme a modalidade de tratamento: REP (com células-tronco de cordão umbilical) e tratamento endodôntico convencional. Todos foram submetidos ao tratamento químico mecânico na primeira sessão e passaram 3 semanas com medicação de hidróxido de cálcio no canal. Então cada grupo recebeu seu devido protocolo diferencial. Houve reavaliação aos 6 e 12 meses. Em ambos, a segurança foi de 100%, já que não houve qualquer evento adverso dentro dos 12 meses de acompanhamento; assim como a eficácia, com a permanência dos dentes em boca em estado assintomático e sem aumento no tamanho 3D da lesão. Aos 12 meses, o grupo foi significativamente mais responsivo aos testes de sensibilidade ao frio, calor e elétrico. Quanto à dimensão da lesão e integridade da cortical óssea, não houve diferença significativa entre os grupos. A

vitalidade dos dentes no grupo também foi medida pela perfusão sanguínea (em porcentagem comparado a um dente semelhante saudável) aferida por velocimetria laser (laser doppler flowmetry), detectou-se um aumento de 18% no fluxo. Dessa forma, concluíram que a técnica inovadora, baseada em princípios biológicos que promovem a regeneração dentino-pulpar, é segura e uma alternativa promissora para o tratamento das patologias periapicais.

El-Kateb et al. (2020) realizaram um ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado para analisar quantitativamente o tecido *pulp-like* formado pela Terapia Endodôntica Regenerativa (RET) utilizando dois diâmetros finais de preparo apical. Como soluções irrigadoras, foram utilizados 20 ml de hipoclorito de sódio a 1,5% e de EDTA a 17% (somente na última, na segunda sessão). Dezoito dentes necróticos anteriores superiores maduros foram utilizados no estudo. Para análise, valeram-se da ressonância magnética (RM) inicial (t_0) e nas reavaliações em 3, 6, e 12 meses para comparar a intensidade do sinal (IS) do tecido regenerado entre o dente trabalhado e seu contralateral normal. Além disso, clinicamente, avaliou-se a sensibilidade e radiografias periapicais em 1, 3, 6, 9 e 12 meses. Os dentes avaliados foram divididos em dois grupos: controle, até a lima X5; e teste, até a lima X3 do sistema de instrumentação Protaper Next; ambos submetidos à RET. Aos 12 meses, todos os dentes estavam assintomáticos e obtiveram cura da lesão periapical. As medidas de IS com RM não foram significativamente diferentes entre os dois grupos, mas sim em comparação intragrupo: aos 3 meses, a intensidade de sinal no dente tratado era muito mais alta que no contralateral saudável e decaiu significativamente até se aproximarem aos 12 meses. Ao final, todos os 18 dentes estavam livres de sintomas com cicatrização das lesões periapicais. Em ambos os grupos, mais de 60% dos dentes recuperaram a sensibilidade pulpar. Os autores concluíram que a RET foi capaz de recuperar a vitalidade pulpar e o tamanho do preparo apical não interferiu significativamente no resultado do processo. Ainda, que a ressonância magnética pode avaliar com sucesso esse tecido de maneira quantitativa e não invasiva.

Elsheshtawy et al. (2020) conduziram um estudo clínico randomizado para avaliar o efeito do uso de plasma rico em plaquetas (PRP) em RET. Para isso, 26 pacientes com dentes permanentes, imaturos (ao menos 1mm de abertura apical), traumatizados e não-vitais, foram distribuídos em 2 grupos: controle, em que se deu apenas pela indução de coágulo (BC) até 3 a 4 mm apical à junção cimento esmalte (JCE); e teste, em que foi utilizado vasoconstritor na anestesia da segunda sessão e

o canal seco foi preenchido com PRT até abaixo da JCE e deixado por 10 minutos para coagular. Em seguida, em ambos os grupos, colocou-se um plug de colágeno para evitar o deslocamento apical do material bioativo utilizado em seguida: MTA; seguiu-se com restauração temporária e 24 horas depois, definitiva com CIV sobre o MTA e resina composta para selar a cavidade. Realizou-se avaliação clínica trimestral por um ano e de imagem inicial e trimestral até os 12 meses. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos. Houve reinfecção aos 6 meses em 2 participantes do grupo BC e 1 do PRP. Não foram registradas respostas positivas aos testes de sensibilidade pulpar. O escurecimento da coroa se fez presente em 82,4% dos dentes no grupo BC e 78,6% no PRP, o que se mostrou como fator negativo à RET com os protocolos aplicados no estudo. Quanto à avaliação radiográfica e por TCFC, denotou-se significativa diferença intragrupo ao longo do tempo em todos os parâmetros avaliados. Através da avaliação com TCFC, constatou-se, ainda, que quanto maior for a lesão periapical (quando presente), menor será a evolução do comprimento radicular e redução dessa lesão aos 12 meses. Os autores sugeriram que isso se deve ao dano à Bainha Epitelial de Hertwig, e que a eliminação ou redução do processo patológico previamente ao RET poderia favorecer melhores resultados. Dessa forma, infere-se que o tamanho da lesão apical pode influenciar no prognóstico da RET e, além disso, a eficácia do uso de radiografias padronizadas foi equiparável à da TCFC para a avaliação de parâmetros da RET. Ainda assim, os autores não recomendaram o uso rotineiro dos procedimentos regenerativos em endodontia.

Nazzal et al. (2020) conduziram um estudo clínico de longo prazo com 15 crianças de 6 a 16 anos acerca da revitalização de dentes anteriores permanentes e imaturos, com pulpite irreversível decorrente de traumatismo dentário. No trabalho, foram aceitos dentes que já tiveram seu conteúdo pulpar removido, preenchidos ou não por hidróxido de cálcio, desde que não tivessem tratamento endodôntico convencional definitivo. A RET foi realizada em duas sessões, com aplicação de pasta biantibiótica (metronidazol e ciprofloxacino em água destilada) entre elas. Não se utilizou EDTA como irrigador após o hipoclorito de sódio (0,5%) e cimento de Portland foi diretamente depositado sobre o coágulo formado, seguido de CIV e resina composta para o selamento da cavidade. Reavaliou-se os pacientes clínica e radiograficamente em 3, 9, 12, 24 e 48 meses. Ao fim do período de preservação, dois dentes mostraram leve sensibilidade à percussão, sem nenhuma outra sintomatologia clínica ou radiográfica de infecção. Quanto à vitalidade, um dente respondeu ao teste

frio e quatro, ao elétrico. A recuperação de vitalidade não foi significativa, resultado que pode estar sob influência do selamento apical, o qual poderia mascarar uma possível neuroregeneração. Alteração de cor foi reportada por 41,6% dos pais e pacientes, o que indicou que o uso de cimento de Portland em vez de MTA e a eliminação da minociclina da pasta antibiótica não foram suficientes para prevenir esse contratempo. O aumento do comprimento radicular não foi significativo, ao passo que houve significância no espessamento da raiz (aumento de largura de 22,4%, em média) e fechamento apical (1,33 mm ao longo de 43 meses). Esses dados somados à ausência de evidência de infecção sugerem a formação de uma barreira apical, em vez do fechamento continuado do ápice. Concluíram, portanto, que os protocolos aplicados no estudo demonstraram menor cura da lesão periodontal e espessamento das paredes dentinárias mais lento. Entretanto, ainda assim, esses resultados são favoráveis ao fortalecimento estrutural de dentes imaturos que demandaram tratamento endodôntico.

Khasrchi, Tagiyeva-Milne e Kanagasingam (2020) realizaram uma revisão sistemática sobre os resultados clínicos e radiográficos obtidos em RET, segundo diferentes protocolos de desinfecção com uso de medicação intracanal não antibiótica (hidróxido de cálcio sem presa) e irrigantes diversos em dentes imaturos desvitalizados. Dos 1.628 artigos encontrados, cinco contemplaram os critérios estabelecidos. Segundo os autores, traumas agudos - como impactos -, ou crônicos - como a cárie - são a principal etiologia de morte pulpar. Quanto ao procedimento regenerativo, a primeira etapa busca eliminar a infecção, permitindo reparo periapical inicial, enquanto a segunda fase almeja recrutar células-tronco da papila apical (SCAPs) para conduzir o processo de regeneração pulpar. Todos os estudos utilizaram NaOCl como irrigante, variando de 2,5 a 6%; um deles adicionou o emprego de clorexidina a 2%, já que essa combinação é mais eficiente para eliminar *E. faecalis*. As concentrações de hipoclorito não foram comparadas. Ainda assim, o sucesso do protocolo NaOCl (irrigante) + pasta de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (medicação intracanal) em todos os casos sugeriu que, dentro das titulações empregadas, a variação de concentração do hipoclorito de sódio não seria significativa. Os autores concluíram não haver contraindicação para o uso do hipoclorito em concentração de 1.5% a 3%, como indicam as diretrizes europeia e norte-americanas. Em todos os trabalhos selecionados, o MTA foi utilizado para o selamento coronal. Ao todo, 70 dentes foram avaliados, sem registro de vitalidade positiva; 62, com evidência radiográfica de

comprometimento periapical. Quanto aos resultados primários, da resolução do estado de doença, sintomatologia e lesão periapical: a resolução da sintomatologia ocorreu em 21 - 28 dias, resultado comparável ao de outros métodos endodônticos. Além disso, houve resolução da sintomatologia em todos os casos, com evidência radiográfica de reparo periapical progressivo ao longo do período de acompanhamento (9 a 108 meses). Acerca dos resultados secundários, os protocolos de desinfecção foram eficientes em gerar um microambiente favorável à resposta celular adequada para obter o desenvolvimento radicular continuado. Finas barreiras calcificadas podem se formar dentro dos canais após RET, o que pode inviabilizar um tratamento convencional posterior em caso de insucesso. Dessa forma, concluíram que a desinfecção com uso de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (p.a.) somado à irrigação com NaOCl é capaz de promover a desinfecção intracanal em dentes imaturos desvitalizados, conduzindo à remissão da sintomatologia e evidência radiológica de redução/resolução de lesão periapical, quando presente.

Kim e Solomon (2021), através de um estudo piloto em modelo animal, compararam os resultados de RET utilizando como *scaffold* coágulo sanguíneo, membrana de colágeno e materiais à base de membrana amniótica (BioXclude; Snoasis Medical, Golden, CO) (ACM) - grupo teste. Para isso, induziu-se pulpíte nas amostras por meio de exposição pulpar ao meio bucal por 2 semanas. Ao fim desse período, os procedimentos de desinfecção intracanal foram realizados: sob anestesia e isolamento absoluto, os dentes foram acessados e a única instrumentação realizada foi o alargamento do ápice para 0.5 mm (K-file #50). A desinfecção química foi realizada com 20 ml de NaOCl a 1,5%, bem como de EDTA a 17%, por 5 minutos em cada canal, sucessivamente, por meio de uma agulha de saída lateral posicionada a 1 mm aquém do comprimento de trabalho aferido com localizador apical. Uma vez secos com pontas de papel, os canais foram revestidos com hidróxido de cálcio, e o acesso foi selado com ionômero de vidro. Após 2 semanas, os canais foram irrigados com mais 20ml de EDTA e as 24 raízes de 16 pré-molares foram alocadas aos grupos para receber o tratamento regenerativo segundo a *scaffold* eleita: coágulo sanguíneo (10 raízes) e membrana de colágeno (11 raízes) tiveram sangramento intracanal induzido até o nível da JCE por sobreinstrumentação do ápice. Enquanto isso, no grupo ACM, o sangramento induzido foi mínimo, apenas para garantir o contato do material (ACM) com o sangue, assim permitindo a liberação dos fatores de crescimento nas vias de irrigação. Dessa forma foi possível mobilizar maior

quantidade de células-tronco, fibroblastos e endoteliais (necessárias à regeneração pulpar), ao passo o influxo de células como cementoblastos e osteoblastos residentes do ápice radicular é minimizado. O selamento coronal foi feito com cimento a base de silicato de cálcio e resina composta. Após 12 semanas, os animais foram sacrificados, houve ressecção dos maxilares e fixação em solução tamponada de formalina 10%. Em microscopia, após o tratamento das amostras, avaliou-se: presença de tecido fibroso intracanal, identificada em 62.5% das raízes do grupo BC e CM, e 75% do ACM; a diferença entre os grupos não foi significativa. Entretanto, nos grupos ACM e CM havia maior quantidade de tecido regenerado e vascularização, que no BC. O grupo ACM permitiu identificar células semelhantes a odontoblastos em 75% das raízes; nos demais grupos, as células alinhadas sobre o tecido mineralizado neoformado não apresentavam características de odontoblasto. Quanto à presença de tecido mineralizado, quando presente, demonstrava característica óssea ou cementária, não de dentina, o que sugere o influxo de células residentes da região apical durante a indução de sangramento (cementoblastos, osteoblastos); por estar em menor quantidade no grupo ACM, essas células não teriam sido capazes de induzir mineralização. Além disso, identificou-se fibras semelhantes às de Sharpey adjacentes ao tecido duro formado. Quanto à mineralização, não houve diferença significativa entre os grupos: 12.5% (BC), 37.5% (CM) e 0% (ACM). Inflamação periapical foi identificada em 75% do grupo BC, 50% do CM e 25% do ACM. Essa diferença só foi significativa entre os grupos BC e ACM. Na maioria das raízes com inflamação periapical, a formação de tecido fibroso foi limitada. Cabe ressaltar que a menor frequência de inflamação periapical no grupo ACM sugere a contribuição desse material de *scaffold* na eliminação de microrganismo intracanal por possuir componentes antimicrobianos. O fechamento apical ocorreu em 50% (BC), 100% (CM) e 87.5% (ACM) por meio da formação de um tecido semelhante ao cimento. A diferença significativa só ocorreu entre os grupos BC e CM. Nos grupos CM e ACM identificou-se fechamento com ramificação apical. Os autores destacaram que a diferenciação das células recrutadas é dependente das citocinas presentes no microambiente, desse modo, as células semelhantes a odontoblastos formadas no grupo ACM foram induzidas pelas moléculas originárias da dentina e da membrana amniótica. Depreende-se que o uso de ACM como *scaffold* em RET produz resultados preferíveis àqueles alcançados com emprego de BC ou CM, devido à riqueza de

moléculas (fatores de crescimento e citocinas) presentes naquele material, que promove uma quimiotaxia mais seletiva e eficiente para a regeneração pulpar.

Liang et al. (2021) conduziram um ensaio clínico controlado randomizado para desenvolver um protocolo para RET e aumentar seu potencial de regeneração em dentes maduros, ampliando a indicação de RET. Para isso, foi desenvolvido um *scaffold* com alta concentração de fatores pró-regenerativos (PRF). Dessa forma, buscou-se comparar a eficácia de PRF e coágulo sanguíneo (BC - controle) como *scaffolds* em RET de dentes maduros necrosados. Avaliou-se os objetivos primário (resolução do estado de necrose pulpar) e secundário (fatores influentes no resultado de RET). O tratamento foi realizado em duas etapas, a primeira, para a resolução da infecção, cursará com anestesia local e isolamento absoluto, acesso da cavidade e determinação do comprimento de trabalho. A irrigação foi realizada com agulhas de saída lateral sob ativação ultrassônica para potencializar o efeito do NaOCl e minimizar o risco de extravazamento aos tecidos periapicais. Foram utilizados: 5 minutos com 20 ml de NaOCl a 1%, solução salina e, por fim, 5 min com EDTA a 17%. Para prevenir o desenvolvimento microbiano no interior dos canais, aplicou-se medicação entre sessões com pasta de hidróxido de cálcio e selamento da cavidade com CIV. Após 2 a 4 semanas (reaplicou-se a medicação intracanal, caso não houvesse resolução da sintomatologia), realizou-se a desinfecção local e anestesia, os canais foram reaccessados e irrigados com 20 ml de EDTA a 17% por 5 minutos para remoção do Ca(OH)_2 , seguido de solução salina para diminuir a citotoxicidade do EDTA. O grupo PRF foi sobreinstrumentado para induzir sangramento até o terço apical e, em seguida, o PRF foi utilizado para preencher o canal até 3 mm aquém da JCE. Dez a quinze minutos foram concedidos à coagulação do PRF e 3 mm de iRoot BP Plus foram depositados (Innovative Bioceramics Inc., Vancouver, Canada). Enquanto isso, o grupo BC teve o sangramento permitido até 3 mm aquém da JCE e o coágulo sanguíneo foi recoberto diretamente com o iRoot BP Plus. A cavidade foi selada com resina composta fluida autoaderente sobre o iRoot BP Plus. uma reavaliação ocorreu em 1, 3, 6, 12 e 24 meses, com análise clínica, radiográfica e testes de vitalidade; o objetivo primário seria o sucesso endodôntico aos 24 meses, ou seja, total ausência de sinais e sintomas e de lesão periapical; já o secundário consistia na resposta de neoformação nervosa com resposta aos testes de sensibilidade. Alguns dos eventos adversos que podem ocorrer após a RET são a reinfecção, reabsorção radicular externa e/ou interna e descoloração da coroa. Os

autores adicionam que o protocolo recebeu pouco preparo intracanal para minimizar o risco de fratura radicular, além disso, que o sucesso clínico da RET em dentes maduros depende da desinfecção alcançada. Por fim, coube destacar que a inexistência de testes clínicos a longo prazo deixa a RET em dentes maduros imprevisível.

Lin et al. (2021) realizaram uma revisão de literatura a fim de ampliar o entendimento, do ponto de vista biológico, sobre conceitos, limitações e vantagens de diferentes técnicas de RET: a terapia regenerativa livre de células (CF-RET) e a baseada em células (CB-RET). A CF-RET se atém aos processos de revitalização; não utiliza nenhuma fonte externa de células, ao passo que admite o uso de *scaffolds* processadas, que contam com fatores de crescimento para buscar a regeneração dos tecidos. Após a CF-RET, o que ocorre é angiogênese: nova formação vascular num espaço sendo repopulado e não revascularização, que ocorre por anastomose numa reimplantação, por exemplo. Induzir sangramento em RET busca introduzir células tronco, fatores de crescimento bioativos e formar uma *scaffold* de coágulo sanguíneo. Em CF-RET, as células que participam dos processos biológicos podem se originar de sítios distantes no próprio hospedeiro, como a medula óssea, mas são aquelas de origem local e/ou adjacente (papila apical e tecidos periapicais) que desempenham um papel de grande relevância. Destaca-se que é através de quimiotaxia por moléculas presentes no canal endodôntico, que atraem cementoblastos, que produzirão cimento; bem como osteoblastos, que formarão osso, por exemplo. Portanto, em CF-RET, um dano severo à papila apical pode eliminar odontoblastos viáveis, impedindo o desenvolvimento continuado da raiz. A inviabilização de HERS (bainha epitelial de Hertwig residual nos tecidos periapicais) também pode levar a esse resultado, visto que essas células regulam o desenvolvimento radicular. O comprometimento desses tipos celulares pode ser causado pelo intenso estado de inflamação apical. Até então, estudos histológicos não identificaram odontoblastos ou dentina neoformada nos canais de dentes imaturos submetidos à CF-RET, ou seja, o processo que ocorre consiste em reparo (substituição da polpa por um tecido diferente do original, incapaz de desempenhar todas as funções pulpares), não regeneração (restauração de tecido e função). Ainda assim, pode-se considerar sucesso clínico através de CF-RET, já que permite o retorno do dente à função. Enquanto isso, a CB-RET conta com princípios de engenharia tecidual para promover a verdadeira regeneração pulpar: demanda uma fonte exógena de células, as quais iniciarão a

formação tecidual o mais cedo possível. Destaca-se que, segundo os princípios de engenharia tecidual, a *scaffold* deve simular a matriz extracelular do tecido que se deseja obter. Dessa forma, o coágulo sanguíneo tentaria fazer esse papel, servindo como uma rede de plaquetas e fibrina, para permitir angiogênese, fixação e proliferação celular. Cabe citar que o uso de PRP e PRF como *scaffold* em RET, segundo análise histológica, não garantem a regeneração verdadeira do complexo dentina-polpa em dentes imaturos, entretanto, ainda assim, são materiais ricos em fatores de crescimento, o que favorece o processo de cicatrização. Por fim, os autores concluem que CF-RET não conduzem à uma regeneração verdadeira, mas reparo, com formação ectópica de cimento, osso e tecidos periodontais. Não obstante, permite alcançar o objetivo primordial de todo tratamento endodôntico, que é a resolução da sintomatologia e retorno do dente à função. Quanto aos CB-RET, mais estudos são necessários antes que possam ser aplicados clinicamente.

Mittal et al. (2021) avaliaram a sensibilidade pulpar em dentes maduros tratados por RET utilizando diversas *scaffolds*. No estudo, utilizou-se 36 dentes maduros necrosados com lesão periapical de até 1,5 mm, quando presente. Os pacientes apresentavam de 16 a 34 anos de idade. Na primeira visita, os dentes foram acessados sob anestesia e isolamento absoluto, explorou-se o canal com lima tipo Kerr #15 e o comprimento foi confirmado com localizador apical e radiografia. A instrumentação foi realizada pela técnica convencional até K #60 ou #80 nos dentes anteriores superiores, e um mínimo de #30 nos posteriores e inferiores anteriores. Utilizou-se irrigação abundante com 20 ml de NaOCl a 1,5% e 10 ml de solução salina. Como medicação de demora, empregou-se uma pasta biantibiótica (metronidazol e ciprofloxacino em solução salina) aplicada nos canais até aquém da JCE. O selamento cavitário foi com bolinha de algodão e CIV. Após 2 semanas, na segunda visita, empregou-se anestesia local sem vasoconstritor. A pasta biantibiótica foi removida com irrigação por NaOCl a 1,5% e solução salina. Na ausência de infecção e sintomatologia, seguia-se com irrigação com EDTA a 17% e secagem do canal. O procedimento regenerativo foi realizado com sobreinstrumentação de 2 a 3 mm além do ápice com K-file #15 a #25, para induzir sangramento até a JCE e algodão embebido em solução salina foi utilizado para controlar o nível do coágulo. Em seguida, os dentes foram divididos em 4 grupos: o grupo do coágulo sanguíneo recebeu selamento com Biodentine logo sobre o coágulo, 1 mm abaixo da JCE; no grupo PRF, o canal foi preenchido por esse material autógeno; e nos grupos colágeno

e hidroxiapatita, esses materiais sintéticos foram misturados com solução salina e inseridos no canal, após a indução de sangramento, com o auxílio de espaçador digital até a JCE. Por fim, a cavidade foi selada com Biodentine. O selamento definitivo com CIV e resina composta foi realizado em toda a amostra. Os dentes tratados foram avaliados radiograficamente e quanto à vitalidade trimestralmente por 1 ano. Desde a primeira reavaliação, os 36 dentes apresentaram-se sem sintomatologia, com melhora progressiva da lesão e periodontite apicais. Entre 3 e 6 meses a resposta positiva de sensibilidade pulpar ao teste frio ocorreu em 22.3% (PRF) e 11.1% (colágeno); ainda não havia resposta positiva nos grupos hidroxiapatita e coágulo sanguíneo. Outrossim, aos 9 meses, a resposta positiva ocorreu em 44.4% (PRF), 33.3% (colágeno), 22.2% (hidroxiapatita) e 0% (coágulo sanguíneo). Por fim, aos 12 meses, as porcentagens foram: 66.6% (PRF), 44.4% (colágeno), 33.3% (hidroxiapatita) e 11.1% (coágulo sanguíneo). Não houve nenhuma resposta positiva aos testes de vitalidade pulpar quente e elétrico. Para os autores, o retorno da sensibilidade pulpar se deve à formação de tecido semelhante à polpa no endodonto, dotado de inervação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mas a classificação das *scaffolds* quanto à qualidade para recuperação da vitalidade pulpar foi, decrescentemente: PRF, colágeno, hidroxiapatita e coágulo sanguíneo. Os autores destacaram algumas dificuldades na RET em dentes maduros em relação ao imaturos como a menor quantidade de SCAPs e outras células-tronco (ligamento periodontal, medula óssea e residuais do endodonto), já que a presença dessas células é essencial para a regeneração tecidual. Além disso, o diâmetro do forame apical é crítico para o sucesso do procedimento, tal qual a desinfecção do sistema de canais, que deve ser alcançada, imprescindivelmente. Também foi salientado que atingir o selamento coronal ideal é decisório na criação de um ambiente favorável ao desenvolvimento tecidual. Dessa forma, é seguro dizer que a RET pode ser aplicada seguramente em dentes maduros necróticos, tal qual a terapia endodôntica convencional, promovendo a resolução da sintomatologia e a cura periapical. Ademais, o tecido neoformado é dotado de inervação e sistema imune capaz de combater micro-organismos remanescentes.

Scelza et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar os parâmetros clínicos e radiográficos de dentes maduros com polpa necrosada antes e depois de serem submetidos a RET. Inicialmente, 301 trabalhos foram encontrados; desses, 7 artigos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão

estabelecidos. Cinco trabalhos utilizaram RET baseado no coágulo sanguíneo (SealBio), e dois, em agregados plaquetários (PRF). Dos 228 dentes maduros e necróticos tratados por RET, 217 foram casos de sucesso. A redução do tamanho da lesão periapical foi avaliada por 5 estudos: dos 100 dentes tratados, obteve-se sucesso em 91 casos; 79 elementos foram acompanhados por 1 ano e, desses, 73 obtiveram êxito terapêutico. Três estudos avaliaram quanto à sensibilidade a testes elétricos, onde dos 64 dentes pós-RET, 37 responderam positivamente ao teste elétrico. Além disso, dois estudos avaliaram a responsividade ao frio, obtendo reflexo positivo em 25 dos 36 dentes tratados. Os autores destacaram que a comparação entre RET e o tratamento convencional é questionável, uma vez que a sensibilidade pulpar não é uma possibilidade no segundo grupo. Dessa forma, o parâmetro para comparação quanto à vitalidade deve ser o elemento maduro antes de receber a RET. Salienta-se que não houve evidência suficiente para afirmar a existência ou não de uma correlação entre a idade e o sucesso terapêutico. Quanto ao processo regenerativo, a ponta do instrumento utilizado para provocar sangramento apresentou de 0,2 a 0,4 mm, tamanho seguro para permitir o influxo de cementoblastos e osteoblastos para o interior do canal através do forame apical. Ambos os protocolos (BC e PRF) obtiveram bons resultados, mas adicionar PFR ao coágulo não apresentou benefícios ao sucesso final. Outro fator avaliado foram os irrigantes empregados: houve consenso no uso de EDTA como irrigante em cinco dos sete artigos. Salientaram que reduzir a carga microbiana no sistema de canais é uma chave para o sucesso em RET. Dessa forma, avaliou-se a medicação intracanal empregada. A variedade de protocolos aplicados para a confecção de pastas antibióticas impede que se alcance uma definição sobre qual o melhor método. Ainda assim, explicitaram que o uso de pastas antibióticas com concentrações iguais ou maiores a 1 mg/ml pode ser prejudicial às SCAPs. Os autores não detectaram nenhum caso de calcificação intracanal no período de acompanhamento dos estudos. Deve-se apontar que consideraram a redução da lesão periapical e a recuperação de sensibilidade como os fatores mais relevantes na avaliação de RET. Três trabalhos consideraram a ausência de sintomatologia e redução da radioluscência periapical como sucesso; outros (4), ainda avaliaram a responsividade a testes de vitalidade. Os autores afirmam que a avaliação da responsividade à testes de vitalidade é imprescindível para verificar a formação de tecido vital. Mais da metade dos elementos tratados foram responsivos ao teste frio, e um poucos menos, ao teste elétrico em reavaliação aos

12 meses. Desse modo, a RET apresenta uma alta taxa de sucesso para elementos necróticos maduros, com potencial de substituir os métodos convencionais na endodontia, uma vez que é capaz de promover a redução de lesões periapical e resposta positiva a testes de vitalidade. Ainda, essa abordagem permite que o elemento recupere a sensibilidade térmica e elétrica.

Abada et al. (2021) compararam os resultados do RET com diferentes diâmetros de abertura apical em dentes necróticos permanentes maduros, além do tratamento endodôntico convencional. Os testes foram conduzidos em modelo animal, com seis cães, somando 72 pré-molares e 144 raízes. A amostra foi dividida em seis grupos, e cada um deles foi subdividido em dois momentos para análise: 1 e 3 meses após o procedimento. Assim, a lesão periapical foi induzida sob anestesia geral, com acesso à cavidade pulpar, agressão à polpa com K-file #15 estéril e inoculação de placa supragengival na câmara pulpar nos grupos experimental e controle positivo. A cavidade foi fechada com apenas uma bolinha de algodão por 1 mês. Após esse período, a lesão periapical foi confirmada radiograficamente, os dentes foram acessados sob isolamento relativo e o comprimento de trabalho foi determinado com localizador apical. Em seguida, a instrumentação foi conduzida com o sistema ProTapper, progredindo até #F3 para os grupos convencional (RCT) e RET-F3, e até #F4 e #F5 para os grupos RET-F4 e RET-F5, respectivamente. A irrigação consistiu em 20ml por 5 min de NaOCl a 1,5%, bem como de EDTA a 17%, através de agulha com saída lateral. Por fim, realizou-se irrigação com mesmo fluxo de solução salina, secagem, revestimento do canal com Ca(OH)_2 e selamento cavitário com CIV. Após 2 semanas, a medicação intracanal foi removida com 20 ml por 5 minutos de solução salina e EDTA a 17%. O grupo RCT teve os canais obturados com guta-percha e cimento AH Plus, e a cavidade selada com CIV. Nos grupos de RET (F3, F4 e F5), uma lima tipo K #20 foi utilizada para induzir sangramento de origem periapical para preencher o canal. O coágulo formado foi recoberto por um *plug* de colágeno, hemocolágeno e seguido de MTA para selar o orifício do canal. O acesso foi selado com CIV. Feito isso, os animais foram sacrificados em tempo oportuno: 1 e 3 meses após a conclusão da última etapa do tratamento. Quanto à contagem de células inflamatórias: em 1 mês, a análise histológica revelou ausência de diferença significativa entre os grupos teste (RET), enquanto obteve-se valor significativamente maior no grupo RCT. Aos 3 meses, os grupos RCT, RET-F3 e RET-F4 não apresentaram diferença significativa entre si, ao passo que RET-F5 (maior abertura

apical) demonstrou contagem de células inflamatórias significativamente menor, o que, como sugerem os autores, pode ser devido ao crescimento tecidual mais organizado e, portanto, mais apto para resolver a inflamação. Além disso, destaca-se que aos 3 meses, a contagem foi significativamente menor que em 1 mês, nos grupos. A inflamação continuada nos grupos RET pode ser devido à uma resposta imune a microrganismos remanescentes e/ou ao trauma da sobreinstrumentação. Da avaliação de reabsorção óssea: em 1 mês, a frequência em cada grupo foi de: 25% (RCT), 33.4% (RET-F5), 58.4% (RET-F4), 75% (RET-F3) e 100% (teste controle positivo); a diferença não foi significativa entre os grupos controle positivo e RET-F3; controle negativo e RCT; entre os grupos teste, só houve diferença significativa entre RCT e RET-F3, e RET-F3 e RET-F5. Ao passo que, aos 3 meses, as frequências observadas foram: 8.4% (RCT), 16.7% (RET-F5), 33.4% (RET-F4) e 41.6% (RET-F3). Não houve diferença significativa entre os grupos teste, nem entre os grupos controle negativo, RCT e RET-F5, bem como na comparação do subgrupo 1 mês e 3 meses, ainda assim, nesse último, houve menor frequência de reabsorção óssea. Não houve diferença significativa quanto ao crescimento tecidual nos dois momentos analisados (1 e 3 meses), ademais, os grupos RET-F4 e RET-F5 apresentaram valores significativamente maiores que o grupo RET-F3. Dessa forma, foi enfatizada a associação positiva entre aumento da abertura apical e maior crescimento tecidual intracanal. O último aspecto analisado foi a neoformação de tecido duro: quando presente, na maioria das vezes, apresentava aspecto distrófico (sem característica óssea, cementária ou dentinária). Havia amostras com deposição de cimento ectópico, recoberto por uma faixa de cementóide. Nesse quesito, não houve diferença significativa entre os grupos RET intra subgrupo, nem entre os subgrupos. Destarte, depreende-se que a RET é uma opção de tratamento endodôntico para dentes maduros necrosados com ápices dilatados a, pelos menos, 0,4 mm de diâmetro.

Glynis et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática e meta análise acerca de RET em dentes maduros. Para isso, os autores encontraram 337 artigos, dos quais quatro atenderam aos critérios do trabalho, empregando a indução e sangramento apical para formação de coágulo sanguíneo ou uso de uso de células-tronco mesenquimais de cordão umbilical encapsuladas em biomaterial derivado de plasma sanguíneo. Dessa forma, todos os trabalhos empregaram o protocolo de desinfecção em dois estágios, tendo o hipoclorito de sódio como o principal irrigante com concentração de 1 a 2,5%. Os estudos buscaram empregar um protocolo de baixa

toxicidade celular visando preservar a vitalidade de possíveis células-tronco da papila apical. Os quatro estudos utilizaram o EDTA como solução final de irrigação, com concentrações variando entre 5% e 17%. Quanto à medicação intracanal, o hidróxido de cálcio foi utilizado em dois estudos e, nos outros dois, uma pasta triantibiótica (doxiciclina, metronidazol e ciprofloxacino), sendo que essa variável não influenciou significativamente no resultado obtido pelo RET. Quanto ao *plug* coronal, dois estudos empregaram silicato de cálcio, e um deles, MTA. Cabe destacar que os autores não encontraram diferença significativa no risco relativo ao sucesso ou falha entre os tratamentos regenerativo e convencional, ao passo que o emprego de RET aumentou o risco relativo de testagem positiva a teste elétrico de vitalidade pulpar em 4,31 vezes (significativo). Os autores salientaram existir uma evidência de qualidade moderada fomentando os RET como opção viável na terapêutica de dentes maduros com necrose pulpar. Ainda assim, os resultados podem ser menos previsíveis em casos em que há lesão periapical persistente. Para driblar esse complicador, o uso de medicação de demora e irrigantes com concentração alta têm demonstrado sucesso, mas isso deve ser feito com cautela, com avaliação da biocompatibilidade dos componentes. Afirmaram, ainda, que o uso de dentes monorradiculados configura um passo para trás no caminho para a aceitação e consolidação dos RET como uma forma indicada de tratamento endodôntico. Assim, os RET mostram ser uma alternativa viável de tratamento endodôntico para dentes maduros, como com a aplicação apical de MTA para induzir o fechamento apical. Além disso, apresenta o tratamento convencional, principalmente diante de lesão periapical persistente. Os resultados de RET são favoráveis e comparáveis aos do tratamento convencional em termos de sucesso terapêutico em dentes necróticos maduros, ainda com a vantagens de driblar antigas limitações da endodontia convencional como o preparo apical, diâmetro apical, materiais de obturação e o efeito do aquecimento. Dessa forma, é necessário focar a pesquisa na exploração biológica do tema, para padronizar as intervenções e tornar a técnica mais previsível.

4 DISCUSSÃO

Os tecidos pulpar e periapical são responsáveis pela condição de normalidade e permanência do dente na cavidade bucal. Entretanto, traumas agudos - como impactos -, ou crônicos - como a cárie dental - são as principais etiologias de inflamação ou morte pulpar (KHASRCHI, TAGIYEVA-MILNE e KANAGASINGAM, 2020), levando à necessidade de uma intervenção endodôntica.

Para resolução dessas alterações patológicas o tratamento endodôntico convencional (TEC) sempre foi a modalidade de escolha, consistindo no acesso à cavidade pulpar, remoção da polpa inflamada ou necrótica, instrumentação e obturação dos canais com cones de guta-percha e cimento endodôntico.

Contudo, é importante destacar que os tratamentos endodônticos convencionais também apresentam falhas, independente da técnica de instrumentação ou obturação. Um estudo retrospectivo de Bernstein et al. (2012), apontou que no noroeste estadunidense, essa taxa de insucesso foi de 19,1% ao analisar o prognóstico do tratamento endodôntico convencional em um período de três a cinco anos, no sistema geral de odontologia. Na Alemanha, de 556,067 procedimentos endodônticos realizados através de uma companhia seguradora de saúde nacional de 2010 a 2012, 15,7% necessitaram de reintervenção, seja por extração, apicectomia, ou retratamento, respectivamente nessa ordem de frequência (RAEDEL, et al., 2015). Já no Japão, um estudo por meta-análise evidenciou uma taxa de insucesso de $17,2\% \pm 1,19\%$ no tratamento endodôntico convencional de dentes vitais e de $21,1\% \pm 1,05\%$ para intervenções em dentes com polpa necrosada (KIJIMA, et al., 2004). Ademais, é importante destacar que o paciente deve estar confortável e satisfeito com o resultado proporcionado pelo tratamento eleito, principalmente diante da existência de outras opções terapêuticas (BERNSTEIN et al., 2012).

Recentemente, uma nova modalidade de tratamento vem despontando e avançando em estudos: a endodontia regenerativa, que traz como opção o tratamento endodôntico regenerativo (RET). Esta modalidade baseia-se em princípios de engenharia tecidual, cujo histórico de trabalhos é favorável à aplicação em dentes imaturos há anos (DIOGENES et al, 2016; HARGREAVES, DIOGENES e TEIXEIRA, 2013), sendo capaz de promover a cura de lesão periapical, quando presente, o desenvolvimento radicular continuado desses elementos (radiograficamente

verificado) e até restabelecer a sensibilidade pulpar (BOTERO et al., 2017; LIN et al., 2017). Entretanto, essa técnica apresenta o risco de levar ao manchamento da coroa dental (ELSHESHTAWY et al., 2020; NAZZAL et al. 2020), efeito adverso que não pôde ser prevenido apenas pelo uso de cimento de Portland em vez de MTA (agregado de trióxido mineral - *mineral trioxide aggregate*), nem pela eliminação da minociclina da medicação intracanal (NAZZAL et al. 2020) ou pela aplicação de adesivo na câmara pulpar e terço coronal dos canais radiculares sem condicionamento ácido (ARSLAN, et al, 2019b). São vários os relatos de casos bem-sucedidos utilizando a técnica que consiste basicamente na remoção parcial ou total da polpa inflamada ou necrosada, aplicação de antimicrobianos, estimulação do sangramento com construção de uma matriz (*scaffold*) e vedamento com cimento, preferencialmente, biocerâmico.

Na atualidade, o RET tem obtido sucesso também em dentes maduros (ABADA et al., 2021; ARSLAN et al., 2019A; ARSLAN et al., 2019B; BRIZUELA et al., 2020; CHREPA et al., 2015; EL-KATEB et al., 2020; FAHMY et al., 2017; MITTAL et al., 2021; NAGEH, AHMED e EL-BAZ, 2018; SAOUD et al., 2014; SAOUD et al., 2015; SAOUD et al., 2016a; SAOUD et al., 2016b; XU e LI, 2018), com resultados comparáveis aos do TEC (GLYNIS et al., 2021; MITTAL et al., 2021; SCELZA et al., 2021) quanto ao objetivo primário (CHANIOTIS, 2017; DIOGENES et al., 2016; GLYNIS et al., 2021; LIANG, et al. 2021), alcançando taxas de sucesso de 95% (SCELZA et al., 2021) a 97% (SHAH, 2016).

Uma grande vantagem do RET em relação ao TEC em dentes maduros é o preenchimento do canal com tecido vital, capaz de combater possíveis bactérias resistentes à medicação intracanal e ao preparo químico-mecânico (MITTAL et al., 2021; SAOUD et al., 2014; SAOUD et al., 2015). Além disso, o RET contorna antigas limitações da endodontia convencional, como o preparo e diâmetro apicais, materiais de obturação, o efeito do aquecimento pelo preparo mecânico dos canais (GLYNIS et al., 2021), bem como se mostrou capaz de tratar dentes que sofreram fratura radicular horizontal no terço médio radicular ou perfuração por reabsorção radicular interna (SAOUD et al, 2016B) e, ainda, apresenta a capacidade de restabelecer a sensibilidade pulpar (GLYNIS et al., 2021; SCELZA et al., 2021). Também, deve-se considerar uma maior facilidade de tratamento em caso de necessidade de reintervenção, pela ausência de material obturador no interior dos canais (SHAH, 2016).

Ainda é restrito o quantitativo de profissionais que conhece, domina e executa essa modalidade de tratamento. Numa pesquisa realizada por Lee et al. (2018), os resultados mostraram que a maior parcela dos profissionais que realizam o RET atua em clínica privada (79,8%). Dos 850 endodontistas que responderam sua pesquisa, apenas 0,6% realizavam mais de 20 RET's ao ano e, ainda, 40,1% afirmaram que esse número poderia ser maior diante de maiores evidências científicas do sucesso desse método.

É importante destacar que o grau de sucesso do RET é amplamente medido pela extensão em que é possível atingir os objetivos primário, secundário e terciário (CHANIOTIS, 2017). O objetivo primário dessa modalidade terapêutica segue sendo a eliminação da sintomatologia (CHANIOTIS, 2017; DIOGENES et al., 2016; LIANG, et al. 2021) e o restabelecimento da função do dente em questão, como em qualquer outro tratamento endodôntico (DIOGENES et al, 2016). O objetivo secundário trata da produção de tecido mineralizado na raiz dental, e o terciário, da recuperação da vitalidade pulpar, com resposta positiva aos testes de vitalidade (CHANIOTIS, 2017). Já existem relatos sobre a formação de tecido mineralizado e a recuperação da vitalidade pulpar como objetivos secundários para dentes maduros (LIANG, et al. 2021).

Para Diógenes et al. (2016) o RET apresenta prognóstico multifatorial, produzindo mais um reparo endodôntico guiado, que uma regeneração pulpar propriamente dita. Destaca-se que para haver regeneração do complexo dentino-pulpar, é necessário garantir uma eficiente desinfecção, uma fonte de células-tronco mesenquimais (CTM) e a liberação molecular continuada de fatores de crescimento (CHREPA et al., 2015). A própria dentina é um nicho dessas moléculas, prontas para serem liberadas (MARÍ-BEFFA, SEGURA-EGEA e DÍAZ-CUENCA, 2017).

Outrossim, a desinfecção eficiente dos canais radiculares é crítica para o sucesso do RET (CHANIOTIS, 2017; LIANG et al., 2021; MITTAL et al., 2021; SHAH, 2016), uma vez que a sobrevivência de micro-organismos no canal radicular pode levar à falha do tratamento (CHANIOTIS, 2017). Da mesma forma, deve haver um selamento coronário adequado para a obtenção de um ambiente favorável ao desenvolvimento tecidual (MITTAL et al., 2021; SHAH, 2016).

Uma vez que no momento da desinfecção de dentes infectados ou fraturados, todas as células são eliminadas do canal, inclusive as células-tronco pulpares (CTP) (HE et al., 2017), há necessidade de fornecer novas células para a realização do RET,

as quais podem ter duas origens: transplante de células-tronco/progenitoras, ou pelo recrutamento de células endógenas extrarradiculares via quimiotaxia (do osso alveolar ou do ligamento periodontal) (HE et al., 2017; LIN et al., 2021). É importante ressaltar que a menor quantidade de *stem cells of apical papilla*, células estaminais da papila apical (SCAP's - *stem cells apical papilla*), e outras células-tronco (ligamento periodontal, medula óssea e residuais do endodonto) constituem uma dificuldade em potencial para a condução do RET em dentes maduros, quando comparado aos imaturos, já que a presença dessas células é essencial para a regeneração tecidual (MITTAL et al., 2021). Cabe ressaltar, ainda, que a etiologia da necrose pulpar pode ter grande impacto sobre o resultado do RET devido à interferência na viabilidade das células apicais (HARGREAVES, DIOGENES e TEIXEIRA, 2013). Ademais, um intenso estado de inflamação apical pode levar ao comprometimento das células endógenas a serem recrutadas, impedindo a neoformação de tecido mineralizado no interior dos canais de dentes maduros submetidos ao RET (LIN et al., 2021). Portanto, diante de lesões periapicais persistentes, os resultados do RET podem ser menos previsíveis (GLYNIS et al., 2021).

Nesse contexto, uma questão que deve ser abordada é o uso do RET diante lesões osteolíticas periapicais. Saoud et al. (2014) relatou sobre um caso de uma grande lesão osteolítica inflamatória periapical, onde o RET foi conduzido por meio da instrumentação dos canais, tendo utilizado o NaOCl a 2,5% como irrigante, pasta triantibiótica como medicação intracanal e coágulo sanguíneo sob 3 mm de MTA. Dessa forma, conseguiu levar à cura da lesão e eliminação da sintomatologia dolorosa existente. Assim, entendemos que foi alcançado o objetivo primário da endodontia. O objetivo secundário também foi contemplado, com a deposição de material mineralizado no interior dos canais (SAOUD et al., 2014). Seguindo o mesmo protocolo, mais sete casos foram relatados na literatura utilizando Metapaste como medicação intracanal por duas semanas, com uma reaplicação (totalizando quatro semanas), somados de acompanhamento por 8 a 26 meses. Desses casos, dois dentes (anteriores) apresentaram cura completa da lesão periapical e cinco demonstravam indício de reparo, todos em completa ausência de sintomatologia clínica desde a primeira visita para reavaliação (SAOUD et al., 2016a). Além disso, cabe destacar que Arslan et al. (2019b) não encontraram diferença significativa nos resultados entre RET e TEC no tratamento de dentes maduros com lesão osteolítica de origem endodôntica. Aponta-se que o protocolo do RET contou com soluções de

NaOCl a 1% e EDTA a 5% como irrigantes e pasta triantibiótica (TAP) como medicação intracanal, bem como coágulo sanguíneo + MTA para formação de *scaffold*.

Num acompanhamento por até seis anos de 134 dentes maduros submetidos à RET foi constatada uma taxa de sucesso de aproximadamente 97%, com regressão da lesão periapical, quando presente (SHAH, 2016). Esse valor foi maior que a taxa de sucesso de 91% encontrada por Scelza et al. (2021) em sua revisão sistemática e meta-análise.

Ademais, num estudo prospectivo, 134 dentes maduros com pulpíte irreversível foram tratados utilizando um protocolo de RET com instrumentação até 3 diâmetros de lima além daquele inicial, solução de NaOCl a 2,5% como irrigante, pasta triantibiótica ou hidróxido de cálcio como medicação intracanal e uma irrigação na sessão final com Betadine, prévia ao preenchimento do canal por coágulo sanguíneo, que fora recoberto por cimento a base de sulfato de cálcio (Cavit), com obtenção de sucesso em todos os casos (SHAH, 2016).

No que diz respeito à determinação do sucesso dos RET's, sua comprovação ocorre em função das condições clínicas e radiográficas apresentadas após a terapia (ARSLAN et al., 2019b; SHAH, 2016), ou, como em alguns estudos experimentais, por microscopia ou exame histopatológico (ABADA et al., 2021; ARSLAN et al., 2019a; LEI et al., 2015). A TCFC também demonstrou ser eficiente na análise quantitativa no resultado do RET, visto que suas mensurações não apresentaram diferença quando comparadas àquelas obtidas por microtomografia computadorizada (EZELDEEN et al., 2015). Além disso, radiografias periapicais padronizadas se mostraram tão eficientes quanto a TCFC na análise dos parâmetros de sucesso do RET (ELSHESHTAWY et al., 2020). Quanto à análise dos tecidos moles, a RM pode avaliar com sucesso sua formação no interior dos canais de maneira quantitativa e não invasiva, após a realização do RET (EL-KATEB et al., 2020).

O sucesso de um RET pode estar diretamente relacionado a fatores como solução irrigante, técnica de desinfecção, abertura do forame apical, *scaffold* empregada, medicação intracanal, material selador, entre outros. Vejamos, adiante, alguns desses fatores que mereceram destaque neste estudo.

A primeira etapa de um RET visa eliminar a infecção, nela, a irrigação desempenha um papel importante (KHASRCHI, TAGIYEVA-MILNE e KANAGASINGAM, 2020) e, para isso, existe uma pluralidade de soluções que são

utilizadas nos RET's. Uma pesquisa revelou que numa primeira sessão do RET os endodontistas utilizaram: NaOCl a >3% (36,7%), EDTA (29,2%), NaOCl 1,5% (23,7%), NaOCl 1,6%–3,0% (22,7%), solução salina estéril (12,5%), clorhexidina 2% (11,2%), NaOCl <1,5% (9,6), água estéril (6,5%) e clorexidina 0,12% (6,1%). Enquanto isso, na sessão de revitalização, o EDTA a 17% foi majoritariamente o mais empregado (57,1%), seguido por solução salina estéril (20,6%) e NaOCl a >3,0% (17,8%) (LEE et al., 2018).

Considerando a importância da diferenciação das SCAP's no processo do RET, buscou-se estudar o impacto do NaOCl sobre as SCAPs. Num estudo de Martin et al. (2014), inoculou-se SCAPs encapsuladas em hidrogel e semeou-se-as em raízes de terceiros molares, que foram extraídos por indicação ortodôntica. Então, essas raízes receberam diferentes protocolos de irrigação. Inferiu-se que o NaOCl apresentou efeito citotóxico concentração-dependente às SCAPs. Em titulação a 0,5%, 1,5% e 3,0%, o NaOCl diminuiu a sobrevivência dessas células-tronco em aproximadamente 37%, enquanto o NaOCl a 6%, a reduziu em aproximadamente 78%. Por outro lado, Khasrchi, Tagiyeva-Milne e Kanagasingam (2020) verificaram que não há contraindicação para o uso do hipoclorito de sódio em concentração de 2,5% a 3%, visto que essa titulação alcançou tanto sucesso, quanto concentrações maiores até 6%, na desinfecção de canais de dentes imaturos, quando empregadas concomitantemente ao Ca(OH)_2 como medicação intracanal. Vale referir que o efeito citotóxico do hipoclorito pode ser revertido pela irrigação subsequente dos canais com EDTA a 17%. Isso ocorre de forma semelhante quanto à expressão da proteína marcadora de células semelhantes a odontoblastos (sialofosfoproteína dentinária) (MARTIN et al., 2014).

Soluções de NaOCl a 5,25% e EDTA a 17% foram utilizadas no tratamento de um pré-molar maduro (dente 25). No protocolo do RET para a terapêutica, o canal recebeu instrumentação até a lima K-file #60 e teve uma pulverização de ciprofloxacino e metronidazol como medicação intracanal por duas semanas. O caso transcorreu bem, com ausência de sintomatologia desde a primeira reavaliação, aos 3 meses, e alcançando vitalidade pulpar normal aos 30 meses, com resposta positiva aos testes de vitalidade pulpar elétrico e ao frio (XU e LI, 2018).

Além dos irrigantes, quando o tratamento não é realizado em sessão única, o RET também conta com a medicação intracanal, empregada entre os atendimentos, de modo a alcançar a desinfecção dos canais. Destaca-se que 77,1% dos

endodontistas realizam protocolos de RET com duas sessões; e 20,0%, mais que duas; dentre eles, 52,2% utilizam o Ca(OH)_2 para preencher os canais entre as sessões. Ademais, 37,6% acreditam que o intervalo entre as intervenções deve ser de duas semanas; para 32,5%, quatro semanas; para 18,2%, três semanas; para 7,3%, uma semana; ao passo que para 3,9%, cinco semanas são necessárias entre as sessões. Em caso de persistência da infecção, 63,7% reaplicariam a mesma medicação intracanal; 17,5%, utilizariam outra medicação e 12,2%, interromperiam a RET (LEE et al., 2018). Nesse sentido, Saoud et al. (2014) alcançaram sucesso na terapêutica de incisivos centrais permanentes maduros com o emprego de uma pasta triantibiótica composta por metronidazol, ciprofloxacino e minociclina como medicação intracanal por uma semana no primeiro intervalo entre sessões e duas semanas no segundo. O emprego de TAP composta por metronidazol, ciprofloxacino e doxiciclina por três semanas também demonstrou êxito na desinfecção dos canais (ARSLAN et al., 2019a; ARSLAN et al., 2019b).

Diante do risco de escurecimento coronal vinculado à técnica de endodontia regenerativa, pode-se aplicar adesivo às paredes do acesso ao canal, contudo essa técnica não foi capaz de evitar o manchamento em 10 de 26 dentes tratados por RET com TAP (doxiciclina, metronidazol e ciprofloxacino) por três semanas (ARSLAN et al., 2019a). Ainda nesse sentido, pastas biantibióticas, compostas de metronidazol e ciprofloxacino, também foram empregadas em RET sem prejuízo relatado pelos autores (MITTAL et al. 2021; NAGEH, AHMED e EL-BAZ, 2018).

Outra técnica com êxito na desinfecção dos canais de dentes maduros através do uso de antibióticos como medicação intracanal foi a pulverização de ciprofloxacino e metronidazol no interior dos canais por duas semanas (XU e LI, 2018).

Outra medicação de demora amplamente empregada em RET para dentes maduros é o hidróxido de cálcio, considerada a medicação intracanal mais escolhida pela maioria dos profissionais (LEE et al., 2018). O presente estudo demonstrou a eficiência, bem como ausência de contraindicação de seu uso em RET, quer seja por duas (ABADA et al., 2021; KIM e SOLOMON, 2021; SAOUD et al., 2016 B) ou três semanas (BRIZUELA et al., 2020). Além disso, também foi possível alcançar êxito com o uso de metapaste, uma pasta de hidróxido de cálcio enriquecida com sulfato de bário (SAOUD et al., 2016a; SAOUD et al., 2016b; SAOUD et al., 2015). O potencial de uso de Ca(OH)_2 como medicação intracanal em RET também foi reforçado por Kaval, Güneri e Çalişkan (2017), quando obtiveram sucesso na terapêutica de um

dente com perfuração por reabsorção radicular interna utilizando-o no canal em dois ciclos: um de quatro semanas e outro de três meses. Nesse caso, aplicaram coágulo sanguíneo + MTA como scaffold e NaOCl 1% e EDTA 17% como irrigantes e o reparo da lesão reabsortiva foi alcançado em 2 anos.

Para Shah (2016), que utilizou pasta triantibiótica (ciprofloxacino, metronidazol e tetraciclina) de 2009 a 2011 e hidróxido de cálcio de 2011 em diante como medicação intracanal, não existe diferença significativa entre as duas técnicas.

Outrossim, um estudo clínico em modelo animal avaliou o potencial do RET em dentes maduros utilizando diferentes protocolos de medicação intracanal e *scaffolds*, sempre empregando NaOCl a 1,5% e EDTA a 17% como irrigantes e um *plug* coronal de MTA. Todos os protocolos alcançaram a cura da lesão periapical em 30 dias, mas embora significativos em todos os grupos, o crescimento interno do tecido corono-apical, vascularização, formação de cimento e processos inflamatórios, foram melhores quando utilizados CIP-colágeno e DAP-colágeno como *scaffolds* (FAHMY et al., 2017).

A variação do diâmetro do forame apical também é um fator que merece atenção. Um estudo experimental em cães demonstrou que, aberturas apicais variando entre 0,24 e 1,09mm, após o autotransplante, não restringiram o crescimento tecidual para o interior dos canais em nenhum caso, ou seja, a abertura apical menor que 1,00mm observada em dentes maduros não é fator limitante à RET (LAUREYS et al., 2013). Esse resultado é convergente ao encontrado por Scelza et al. (2021), onde afirmaram que aberturas apicais entre 0,2 e 0,4 mm, permitem o influxo de cementoblastos e osteoblastos para o interior do canal através do forame apical em dentes maduros (SCELZA et al., 2021). Da mesma forma, o tamanho do preparo apical em dentes maduros (0,5mm ou 0,3mm) não interferiu significativamente no resultado do RET. Nesse caso, o protocolo fora conduzido com PQM pelo sistema rotatório ProTapper Next até as limas X3, produzindo um diâmetro apical de 0,3mm (teste); e X5, com abertura apical de 0,5mm (controle), empregando NaOCl 1,5% como irrigante da primeira sessão, hidróxido de cálcio como medicação intracanal, além de NaOCl 1.5% e um enxague final com 20mL de EDTA 17% antes da revitalização conduzida com coágulo sanguíneo sob Biodentine. Destaca-se que nesse estudo, a IS em RM decaiu significativamente ao longo dos 12 meses de acompanhamento, evidenciando o desenvolvimento tecidual que ocorrera no interior

dos canais em ambos os grupos. Além disso, os dois obtiveram recuperação da sensibilidade pulpar de 60% dos dentes tratados, não havendo influência do diâmetro apical sobre tal resultado (EL-KATEB et al., 2020). Por outro lado, também em dentes maduros de cães, Abada et al. (2021) enfatizaram uma associação positiva entre o aumento da abertura apical e maior crescimento tecidual intracanal, visto que dentes levados à abertura apical de 0,3mm obtiveram crescimento tecidual inferior ao daqueles de preparo apical à 0,4 e 0,5mm, destaca-se que a irrigação foi realizada por NaOCl 1.5%, seguido de EDTA 17%, enquanto a medicação intracanal consistiu em Hidróxido de cálcio por 2 semanas e a scaffold foi construída por coágulo sanguíneo e plug coronal de MTA (et al., 2021).

Uma das vantagens do RET é a preservação da estrutura radicular e, nesse aspecto, Liang et al., (2012) destacaram a importância de um reduzido preparo intracanal, de modo a minimizar o risco de fratura radicular.

Como discutimos, no RET, a primeira etapa dos protocolos busca eliminar a infecção do sistema de canais. Enquanto isso, a segunda fase almeja conduzir o processo de regeneração pulpar (KHASRCHI, TAGIYEVA-MILNE e KANAGASINGAM, 2020). Para isso, deve-se produzir uma *scaffold*, que simula a matriz extracelular do tecido que se deseja obter (LIN et al., 2021). Há grande heterogeneidade quanto ao material empregado como *scaffold* (ALAGL et al., 2017; JADHAV, SHAH e LAGANI, 2012; JIANG, LIU e PENG, 2017; LIANG et al., 2021; LEE et al., 2018; ULUSOY et al., 2019). Na pesquisa de Lee et al. (2018), 94,3% relataram induzir sangramento para a formação de um coágulo sanguíneo; 1,6% utilizavam fibrina rica em plaquetas, e 1,0%, plasma rico em plaquetas (LEE et al., 2018). Nesse sentido, uma *scaffold* de coágulo sanguíneo, por exemplo, realiza o papel de arcabouço/matriz extracelular, servindo como uma rede de plaquetas e fibrina, para permitir angiogênese, fixação e proliferação celular (LIN et al., 2021).

Em dentes imaturos, o RET é realizado com recrutamento de SCAPs pela indução de sangramento apical e formação do coágulo sanguíneo (KHASRCHI, TAGIYEVA-MILNE e KANAGASINGAM, 2020); já em dentes maduros, é citado o recrutamento de CTM (CHREPA et al., 2015). Nesses procedimentos, a indução de sangramento para o interior dos canais de dentes maduros visa introduzir células-tronco autógenas de sítios adjacentes, como o ligamento periodontal, ou distantes, como a medula óssea, além de fatores de crescimento bioativos e formar uma *scaffold* de coágulo sanguíneo (LIN et al., 2021). Em dentes maduros, também é possível

realizar a construção de *scaffolds* pelo uso de células-tronco mesenquimais (CTM) de cordão umbilical humano encapsuladas em biomaterial (PPP) (BRIZUELA et al., 2020), e materiais à base de membrana amniótica (ACM) (KIM e SOLOMON, 2021), entre outros.

Diantes disso, em 2021, Lin e colaboradores delinearam duas vertentes para o uso de RET: CB-RET e CF-RET. Sem o uso de uma fonte exógena de células, mesmo empregando *scaffolds* processadas, CF-RET se ateria à processos de revitalização, sem conduzir à regeneração verdadeira do complexo dentino-pulpar, mas ao reparo. Salienta-se que ainda assim, pode-se alcançar sucesso clínico através de CF-RET, já que permite o retorno do elemento à função. Por outro lado, CB-RET aplicam princípios de engenharia tecidual e uma fonte celular exógena buscando produzir um novo tecido pulpar verdadeiro (LIN et al., 2021).

Em dentes imaturos, numa comparação entre PRP, PRF, PP e BC como *scaffolds* em RET e uso de pasta triantibiótica como medicação intracanal, Ulusoy et al. (2019) concluiu que BC foi mais lenta para apresentar resposta positiva aos testes de vitalidade, mas com maior espessamento das paredes das raízes. Apesar do uso de PRP e PRF como *scaffold* em RET, segundo análise histológica, não garantir a regeneração verdadeira do complexo dentina-polpa, ainda assim, são materiais ricos em fatores de crescimento, o que favorece o processo de cicatrização (LIN et al. 2021).

Por outro lado, um estudo clínico randomizado demonstrou que o uso concomitante de PRP em *scaffold* com coágulo sanguíneo favorece significativamente a cura da lesão periapical, o fechamento apical e o espessamento das paredes dentinárias em dentes imaturos, além disso, esse material mantém uma liberação continuada de fatores de crescimento e induz angiogênese (JADHAV, SHAH e LAGANI, 2012). Anos depois, mais um estudo clínico randomizado foi realizado para avaliar o potencial do uso de PRP em dentes imaturos, mas como componente único da *scaffold*, em comparação com o BC. Esse estudo utilizou NaOCl 2,5% e clorexidina 0,12% como soluções irrigadoras iniciais, pasta triantibiótica como medicação intracanal e EDTA a 17% prévio ao procedimento regenerativo, além de MTA como plug coronal. Depreendeu-se que o grupo PRP foi significativamente superior ao grupo controle (BC) apenas quanto ao desenvolvimento do comprimento da raiz aos 12 meses, portanto, PRP + MTA compõem uma *scaffold* viável para a RET, com eficácia

semelhante à do protocolo regenerativo convencional do grupo controle (ALAGL et al., 2017).

Já em dentes maduros, quando comparados, o BC sozinho ou coberto por hidroxiapatita ou membrana de colágeno não obtiveram resultados significativamente diferentes aos do uso exclusivo de PRF como *scaffold* (MITTAL et al., 2021; SCELZA et al., 2021). Ainda assim, quando submetidos à RET com NaOCl a 1,5%, seguida de EDTA 17% como irrigantes e pasta biantibiótica (metronidazol + ciprofloxacino) por duas semanas, o grupo PRF foi capaz de recuperar a sensibilidade ao teste frio em 66,6% dos dentes ao fim de 12 meses, ao passo que apenas 44,5%, 33,3% e 11,1% foram restabelecidos nos grupos colágeno, hidroxiapatita e BC, respectivamente (MITTAL et al, 2021). Entretanto, Scelza et al. (2021) encontrou um valor médio de recuperação de sensibilidade ao teste elétrico de 58% pelo emprego de BC e PRF, destacando que o retorno da sensibilidade pulpar se deve à formação de tecido semelhante à polpa no endodonto, dotado de inervação.

A fibrina rica em plaquetas (FRP) também foi avaliada como *scaffold* para dentes maduros, sendo capaz de induzir regeneração neural, além da formação de um tecido vital semelhante à polpa. O estudo clínico tratou 15 dentes, independente da presença de lesão periapical, instrumentando-os até K-file #60 - 80 na porção apical, sob irrigação com NaOCl 1,5% na primeira sessão, com pasta biantibiótica (metronidazol 500 mg, ciprofloxacino 500 mg e salina estéril) como medicação intracanal por 3 semanas; EDTA 17% foi empregado na sessão de revitalização. Para a construção da *scaffold*, utilizou-se sangue até aquém da JCE, seguido de FRP até a JCE e 3mm de MTA. Aos 12 meses, constatou-se resolução da sintomatologia e das lesões periapicais, quando presentes, além disso 9 pacientes (60%) foram positivamente responsivos ao teste elétrico de vitalidade pulpar (NAGEH, AHMED e EL-BAZ, 2018).

Apesar do estudo em dentes imaturos, o uso de membrana de colágeno Bio-Guide sobre o coágulo sanguíneo para compor da *scaffold* não impactou diretamente no sucesso do RET, nem no desenvolvimento apical da raiz, mas foi capaz de promover maior deposição de dentina na região em que for posicionada (JIANG, LIU e PENG, 2017).

O sangramento provocado na região periapical é capaz de oferecer CTM não diferenciadas para o interior do sistema de canais de dentes maduros e, ainda, quando

cultivadas em meio basal ou osteogênico, demonstram significativo potencial de diferenciação em células de fenótipo mineralizador (CHREPA et al., 2015).

A superioridade do uso de materiais à base de membrana amniótica (ACM) em detrimento de BC e CM como *scaffold* em RET ocorre devido à riqueza de moléculas (fatores de crescimento e citocinas) presentes nesse material, que promovem uma quimiotaxia mais seletiva e eficiente para a regeneração pulpar, também foi comprovada. A ACM como *scaffold* permitiu a observação de células semelhantes a odontoblastos em 75% das raízes, diferenciadas pela indução gerada pelos fatores de crescimento do material à base de membrana amniótica e da dentina. Destaca-se que o grupo ACM não apresentou formação de tecido mineralizado intracanal, pois, uma vez que houve menor influxo de células periapicais para o interior do canal, não havia quantidade suficiente de cementoblastos e osteoblastos para induzir a formação de tecido semelhante a cimento e a osso, como nos demais grupos (KIM e SOLOMON, 2021).

Contemporaneamente, esforços têm sido feitos para avaliar o prognóstico de RET utilizando fontes celulares exógenas na composição da *scaffold* para RET em dentes maduros. Exemplo disso foi o estudo clínico randomizado controlado, que conduziu o RET com transplante alógeno de células-tronco mesenquimais (CTM) de cordão umbilical humano encapsuladas em biomaterial derivado de plasma sanguíneo (plasma pobre em plaquetas - PPP), utilizando hidróxido de cálcio por três semanas como medicação intracanal após o PQM. Essa técnica foi capaz de induzir significativa resposta positiva aos testes de sensibilidade ao frio, calor e elétrico aos 12 meses, além de se equiparar ao TEC quanto à redução da dimensão da lesão e integridade da cortical óssea em análise tomográfica. Dessa forma, o protocolo de RET com CTM mostrou-se seguro, sendo uma alternativa promissora para o tratamento das patologias periapicais (BRIZUELA et al., 2020).

Embora apresente alta taxa de êxito (SHAH, 2016), o RET pode, eventualmente, resultar em insucesso. Nesses casos, a re-revitalização e o TEC seriam opções terapêuticas. Foram relatados três casos de tentativa de RET em sessão única em dentes imaturos, com NaOCl a 3% e EDTA 17% como irrigantes, todos os três evoluindo a falha, no período de dois anos de controle. Dois deles foram tratados por TEC, evoluindo para resolução da lesão periapical recidivante e da sintomatologia. O terceiro caso foi novamente submetido à RET e, no controle após dois anos, foi constatada a cura da lesão periapical, o aumento de espessura das

paredes dentinárias e o fechamento apical (CHANIOTIS, 2017). Também Arslan et al. (2019a) optaram por realizar TEC como método de retratamento em um caso de fratura coronal por trauma de um incisivo central previamente por RET quando já era maduro. Saoud et al. (2015) utilizou a RET no retratamento de dentes antes tratados por TEC quando, no período de 13 a 14 meses encontrou evidência radiográfica do processo de reparo da lesão periapical, espessamento das paredes e redução da abertura apical. Ainda, a RET foi aplicada com sucesso em casos de traumatismo dental em dentes imaturos com avulsão (SAOUD et al., 2016a).

Destarte, pode-se observar que são muitas as variáveis aplicadas ao RET, a maioria ainda em estudos, o que dificulta a padronização de tratamentos. Também, ainda é restrito o quantitativo de profissionais que conhece, domina e executa essa modalidade de tratamento, o que poderia ser alterado diante de protocolos de tratamento mais definidos e maiores evidências científicas do sucesso desse método, que parece muito promissor para um futuro próximo.

5 CONCLUSÃO

Com base na literatura consultada para este trabalho, pode-se concluir sobre o RET em dentes maduros que:

- tem obtido resultados comparáveis aos do TEC;
- o tecido vital que preenche os canais tratados é capaz de combater bactérias resistentes ao PQM e à medicação intracanal;
- proporciona maior facilidade em caso de retratamento;
- uma desinfecção eficiente dos canais radiculares é de suma importância para o sucesso da regeneração;
- a presença de lesão periapical não é limitante à eleição do RET como método terapêutico de dentes endodonticamente comprometidos;
- como solução irrigante, o NaOCl pode ser usado em concentrações de 2,5% até 6% com resultados de sucesso;
- a toxicidade do NaOCl a 6% foi maior que suas titulações a 0,5%, 1,5% e 3,0%;
- o EDTA foi a solução irrigadora mais empregada na segunda sessão e foi capaz de reduzir a citotoxicidade do NaOCl;
- o Ca(OH)_2 foi a medicação intracanal mais utilizada e eficiente;
- aberturas apicais menores que 1mm não são limitantes ao RET;
- o uso de BC como *scaffold* foi praticamente unânime;
- há necessidade de mais estudos para definir se o uso de preparados sanguíneos (PRP, PP, PRF) seriam melhores que o de BC como *scaffold*;
- o uso de uma fonte exógena de células surge recentemente como uma opção e merece atenção dos pesquisadores para que seu potencial possa ser mais explorado;
- para avaliação, além de radiografias periapicais padronizadas, a TCFC demonstrou ser eficiente na análise de resultados;
- a RM pode avaliar com sucesso a neoformação tecidual no interior dos canais de maneira quantitativa e não invasiva após o RET;
- Ainda é restrito o quantitativo de profissionais que conhece, domina e executa o RET, diante da ausência de protocolos de tratamento mais definidos e maiores evidências científicas do sucesso desse método.

REFERÊNCIAS

ABADA, H. M. et al. The effect of changing apical foramen diameter on regenerative potential of mature teeth with necrotic pulp and apical periodontitis. **Clin Oral Investig**, Sept. 2021.

ALAGL, A. et al. Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital immature permanent teeth: clinical and cone-beam computed tomography evaluation. **J Int Med Res**, v. 45, n. 2, p. 583–593, Apr. 2017.

ARSLAN, H. et al. Histologic evaluation of regenerated tissues in the pulp spaces of teeth with mature roots at the time of the regenerative endodontic procedures. **J Endod**, v. 45, n. 11, p. 1384–1389, Nov. 2019a.

ARSLAN, H. et al. Regenerative endodontic procedures in necrotic mature teeth with periapical radiolucencies: a preliminary randomized clinical study, **J Endod**, v. 45, n. 7, p. 863–872, July 2019b.

BOTERO, T. M. et al. Clinical evidence for regenerative endodontic procedures: immediate versus delayed induction? **J Endod**, v. 43(9S), n. 9, p. S75–S81, Sept. 2017.

BRIZUELA, C. et al. Cell-based regenerative endodontics for treatment of periapical lesions: a randomized, controlled phase I/II clinical trial, **J Dent Res**, v. 99, n. 5, p. 523–529, May 2020.

CHANIOTIS, A. Treatment options for failing regenerative endodontic procedures: report of 3 cases. **J Endod**, v. 43, n. 9, p. 1472–1478, July 2017.

CHREPA, V. et al. Delivery of apical mesenchymal stem cells into root canals of mature teeth. **J Dent Res**, v. 94, n. 12, p. 1653–1659, Dec. 2015.

DIOGENES, A.; RUPAREL, N. B.; SHILOAH, Y.; et al. Regenerative endodontics: a way forward. **J Am Dent Assoc**, v. 147, n. 5, p. 372–380, May 2016.

EL-KATEB, N. M. et al. Quantitative assessment of intracanal regenerated tissues after regenerative endodontic procedures in mature teeth using magnetic resonance imaging: a randomized controlled clinical trial. **J Endod**, v. 46, n. 5, p. 563–574, May 2020.

EZELDEEN, M. et al. 3-dimensional analysis of regenerative endodontic treatment outcome. **J Endod**, v. 41, n. 3, p. 317–324, Mar. 2015.

ELSHESHTAWY, A. S. 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 Endod J**, v. 53, n. 7, p. 905–921, July 2020.

FAHMY, S. H. et al. Investigation of the regenerative potential of necrotic mature teeth following different revascularisation protocols. **Aust Endod J**, v. 43, n. 2, p. 73–82, Aug. 2017.

GLYNIS, A. et al. Regenerative endodontic procedures for the treatment of necrotic mature teeth with apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Endod**, v. 47, n. 6, p. 873–882, June 2021.

HARGREAVES, K. M.; DIOGENES, A.; TEIXEIRA, F. B. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. **J Endod**, v. 39, n. 3, p. S30–S43, Mar. 2013.

HE, L. et al. Regenerative endodontics for adult patients. **J Endod**, v. 43, n. 9, p. S57–S64, Sept. 2017.

JADHAV, G.; SHAH, N.; LOGANI, A. Revascularization with and without platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: a pilot clinical study. **J Endod**, v. 38, n. 12, p. 1581–1587, Dec. 2012.

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. **J Endod**, v. 43, n. 9, p. 1465–1471, Sept. 2017.

KAVAL, M. E.; GÜNERI, P.; ÇALIŞKAN, M. K. Regenerative endodontic treatment of perforated internal root resorption: a case report. **Int Endod J**, v. 51, n. 1, p. 128–137, Jan. 2018.

KHARCHI, A. S.; TAGIYEVA-MILNE, N.; KANAGASINGAM, S. Regenerative endodontic procedures, disinfectants and outcomes: a systematic review. **Prim Dent J**, v. 9, n. 4, p. 65–84, Dec. 2020.

KIM, S. G.; SOLOMON, C. S. Regenerative endodontic therapy in mature teeth using human-derived composite amnion-chorion membrane as a bioactive scaffold: a pilot animal investigation. **J Endod**, v. 47, n. 7, p. 1101–1109, July 2021.

KONTAKIOTIS, E. G. et al. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. **J Endod**, v. 41, n. 2, p. 146–154, Feb. 2015.

LAUREYS, W. G. M. et al. The critical apical diameter to obtain regeneration of the pulp tissue after tooth transplantation, replantation, or regenerative endodontic treatment. **J Endod**, v. 39, n. 6, p. 759–763, June 2013.

LEE, J. Y. et al. Regenerative endodontic procedures among endodontists: a web-based survey. **J Endod**, v. 44, n. 2, p. 250–255, Feb. 2018.

LEI, L. et al. Histologic and immunohistochemical findings of a human immature permanent tooth with apical periodontitis after regenerative endodontic treatment. **J Endod**, v. 41, n. 7, p. 1172–1179, July 2015.

LIANG, Y; et al. Efficacy of i-PRF in regenerative endodontics therapy for mature permanent teeth with pulp necrosis: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. **Trials**, v. 22, n. 1, July 2021.

LIN, J. et al. Regenerative endodontics versus apexification in immature permanent teeth with apical periodontitis: a prospective randomized controlled study. **J Endod**, v. 43, n. 11, p. 1821–1827, Nov. 2017.

LIN, L. M.; et al. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. **Int Endod J**, v. 54, n. 6, p. 887–901, June, 2021.

MARÍ-BEFFA, M; SEGURA-EGEA, J. J.; DÍAZ-CUENCA, A. Regenerative endodontic procedures: a perspective from stem cell niche biology. **J Endod**, v. 43, n. 1, p. 52–62, Jan. 2017.

MARTIN, D. E. et al. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. **J Endod**, v. 40, n. 1, p. 51–55, Jan. 2014.

MITTAL, N. et al. Assessment of pulp sensibility in the mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy with various scaffolds - Randomised clinical trial. **Indian J Dent Res**, v. 32, n. 2, p. 216–216, July 2021.

NAGEH, M.; AHMED, G. M.; EL-BAZ, A. A. Assessment of regaining pulp sensibility in mature necrotic teeth using a modified revascularization technique with platelet-rich fibrin: a clinical study. **J Endod**, v. 44, n. 10, p. 1526–1533, Oct. 2018.

NAZZAL, H. et al. Regenerative endodontic therapy for managing immature non-vital teeth: a national survey of UK paediatric dental specialists and trainees. **Br Dent J**, v. 224, n. 4, p. 247–254, Feb. 2018.

NAZZAL, H. et al. Revitalisation endodontic treatment of traumatised immature teeth: a prospective long-term clinical study. **Eur Arch Paediatr Dent**, v. 21, n. 5, p. 587–596, Oct. 2020.

SAOUD, T. M. A. et al. Management of teeth with persistent apical periodontitis after root canal treatment using regenerative endodontic therapy. **J Endod**, v. 41, n. 10, p. 1743–1748, Oct, 2015.

SAOUD, T. M. A. et al. Regenerative endodontic procedures for traumatized teeth after horizontal root fracture, avulsion, and perforating root resorption. **J Endod**, v. 42, n. 10, p. 1476–1482, Oct. 2016a.

SAOUD, T. M. A. et al. Treatment of a large cystlike inflammatory periapical lesion associated with mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy. **J Endod**, v. 40, n. 12, p. 2081–2086, Dec. 2014.

SAOUD, T. M. et al. Treatment of mature permanent teeth with necrotic pulps and apical periodontitis using regenerative endodontic procedures: a case series. **J Endod**, v. 42, n. 1, p. 57–65, Jan. 2016b.

SCELZA, P.; et al. Prognosis of regenerative endodontic procedures in mature teeth: a systematic review and meta-analysis of clinical and radiographic parameters. **Materials**, v. 14, n. 16, p. 4418, July 2021.

SHAH, N. A regeneration-based, nonobturation root-canal treatment for fully-mature teeth: six years' experience with "SealBio". **Contemp Clin Dent**, v. 7, n. 3, p. 296–296, July-Sept. 2016.

ULUSOY, A. T. et al. Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: a prospective randomized trial. **J Endod**, v. 45, n. 5, p. 560–566, May 2019.

XU, Q.; LI, Z. Regenerative endodontic treatment of a maxillary mature premolar. **Case Rep Dent**, v. 2018, p. 1–5, Jan. 2018.