



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REVASCULARIZAÇÃO: UMA ALTERNATIVA PARA DENTES  
IMATUROS NECROSADOS**

Trabalho submetido por  
**Pedro Coucelo Domingues**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**junho de 2016**





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**REVASCULARIZAÇÃO: UMA ALTERNATIVA PARA DENTES  
IMATUROS NECROSADOS**

Trabalho submetido por  
**Pedro Coucelo Domingues**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Professora Doutora Ana Cristina Mano Azul**

e co-orientado por  
**Mestre Carlos Daniel Franco**

**junho de 2016**



Dedico este trabalho principalmente aos meus pais, mas também a todos aqueles que estiveram sempre presentes e que fazem de mim uma pessoa feliz.



## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Ana Cristina Mano Azul por ter aceitado orientar este trabalho e por todos os seus ensinamentos no sentido de o enriquecer o mais possível e de o tornar mais preciso e científico.

Ao meu co-orientador, Dr. Carlos Franco, incansável na ajuda que me deu em todas as fases, dando um grande contributo para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, um profundo obrigado, pois além de me terem permitido a realização deste curso superior, sempre me deram todo o apoio e motivação para que pudesse contornar os obstáculos ao longo da minha vida académica e pessoal. Espero que este trabalho seja motivo de orgulho e represente o culminar de todo o seu esforço.

A todos os meus amigos por terem sido um pilar estrutural ao longo destes anos, alguns até de uma vida.

À minha namorada, uma gratidão especial pelo seu apoio incondicional, pelas suas palavras de motivação constantes que tanto me ajudaram nos momentos mais difíceis e por todas as suas ajudas e conselhos.



## Resumo

Dentes imaturos necrosados, com ou sem lesão periapical, representam um grande desafio para o tratamento endodôntico convencional. A instrumentação mecânica do canal é, na maior parte dos casos, contra-indicada, já que pode debilitar ainda mais as paredes radiculares finas e frágeis. Conseguir uma obturação adequada revela-se também altamente complexo, dada a ausência de um ápex formado que permita a compactação do material obturador, dificultando assim o selamento apical.

Convencionalmente, a apexificação tem sido a técnica de eleição para abordar estes dentes permanentes jovens que perderam a sua vitalidade. Seja através da aplicação de hidróxido de cálcio (HC) ou, mais tarde, recorrendo ao agregado de trióxido mineral (MTA), a verdade é que nenhuma das opções permite fortalecer esses dentes, melhorando o seu prognóstico. Apesar de criar condições para a obturação do canal, as raízes permanecem finas e curtas, e o dente susceptível à fractura como resultado de uma relação corono-radicular desfavorável.

A revascularização pulpar, técnica incluída no contexto da endodontia regenerativa, pode contribuir para a melhoria do prognóstico destes dentes altamente comprometidos, baseando-se no conceito de que células estaminais multipotentes da região apical podem restabelecer-lhes a capacidade de se desenvolver fisiologicamente. Durante as últimas duas décadas, um sem número de casos têm sido reportados indicando a eficaz promoção do desenvolvimento radicular, tanto no que diz respeito à espessura das suas paredes, como ao seu comprimento, com o respectivo encerramento apical. A compreensão das bases biológicas por trás destes fenómenos regenerativos é um passo fulcral no sentido de permitir uma mudança de paradigma em relação à abordagem de dentes imaturos necrosados.

Palavras-chave: ápex imaturo, revascularização pulpar, células estaminais, endodontia regenerativa.



## **Abstract**

Conventional endodontic treatment on immature necrotic teeth, with or without apical pathosis, presents several clinical challenges. Mechanical instrumentation is often contraindicated since it can further weaken the already thin and fragile dentinal walls. Achieving an adequate obturation of the root canal is also a rather complex step, since there is lack of a completely formed apex that would allow material compactation, which difficults the apical sealing.

Conventionally, apexification has been the goldstandard technique to treat young permanent teeth that lost vitality. Either using calcium hydroxide (HC) or more recently, mineral trioxide aggregate (MTA), the truth is neither of the options has shown the hability to further strengthen those teeth and improve prognosis. Despite the fact that it creates conditions for the canal to be obturated, root walls remain short and thin, and the tooth prone to fracture due to an unfavorable crown-root ratio.

Pulp revascularization, a technique associated with regenerative endodontics, has positively contributed to improving the prognosis of these highly compromised teeth, based on the concept that multipotent stem cells from the apical area are able to re-establish the competence for a physiological root development. In the past two decades, a number of cases have been reported indicating the promotion of continued root development, improving both width and length with respective apical closure. Comprehension of the biological basis behind these phenomena is a key step in order to allow a paradigm shift in managing immature necrotic teeth.

Key words: open apex, pulp revascularization, stem cells, regenerative endodontics



# Índice

1 – Introdução .....	19
2 – Desenvolvimento.....	23
2.1– Histologia e embriologia do órgão dentário .....	23
2.1.1– Fase de botão.....	24
2.1.2 – Fase de capuz .....	24
2.1.3 – Fase de campânula .....	25
2.1.4 – Desenvolvimento radicular .....	26
2.1.5 – Desenvolvimento do suprimento nervoso e sanguíneo .....	28
2.2 – Fisiopatologia do órgão dentário.....	29
2.2.1 – Patologia pulpar: da vitalidade à necrose .....	29
2.2.2 – Patologia periapical.....	32
2.3 – Considerações sobre dentes imaturos.....	35
2.4 – Estratégias de tratamento em dentes imaturos necrosados.....	39
2.4.1 – Apexificação.....	39
2.4.1.1 – Conceito e bases biológicas .....	39
2.4.1.2 – Apexificação com hidróxido de cálcio.....	40
2.4.1.3 – Apexificação com MTA.....	42
2.5 – Revascularização: uma alternativa para dentes imaturos necrosados .....	45
2.5.1 – Evolução do conceito e bases biológicas .....	45
2.5.2 – Protocolo .....	52
2.5.2.1 – Selecção do caso.....	52
2.5.2.2 – Consentimento informado .....	53
2.5.2.3 – Primeira consulta.....	54
2.5.2.3.1 – Medicação antibiótica .....	56
2.5.2.3.2 – Hidróxido de cálcio .....	59
2.5.2.4 – Segunda consulta.....	62
2.5.2.5 – Follow-up e resultados clínicos.....	68
3 – Conclusão.....	79
4 – Bibliografia .....	81



## Índice de figuras

Figura 1 – Imagem histológica da fase de botão. ....	24
Figura 2 – Representação esquemática das 3 fases de desenvolvimento coronal da odontogénese .....	26
Figura 3 - Imagem histológica da formação da HERS a partir da ansa cervical.....	28
Figura 4 - Tecido inflamatório periapical demonstrando lesão apical aparente após exposição pulpar num dente de rato. ....	34
Figura 5 – Caso clínico de apexificação com MTA de um pré-molar imaturo necrosado com periodontite apical .....	44
Figura 6 (esquerda) – Ilustração esquemática das potenciais fontes de células estaminais no ambiente oral. ....	48
Figura 7 (direita) – Imagem histológica com esquema da provável localização da fonte celular para o desenvolvimento da dentina radicular (SCAP).....	48
Figura 8 – Dente permanente imaturo dissecado e localização da papila apical (seta)..	49
Figura 9 – Trajecto hipotético da infecção em dentes permanentes imaturos, alcançando os tecidos periradiculares e deixando remanescentes vitais de polpa e papila apical. ...	51
Figura 10 – Caso clínico de revascularização de um pré-molar inferior imaturo com periodontite apical e fístula utilizando como medicação intracanal a PTA .....	58
Figura 11 – Casos clínicos de revascularização de molares com ápex imaturo e periodontite apical utilizando como medicação intracanal HC .....	60
Figura 12 - Representação esquemática do protocolo de revascularização.....	68



## Índice de tabelas

Tabela 1 – Tempos de aplicação da medicação intracanal aplicada em casos clínicos de revascularização.....	62
Tabela 2 – Resultados clínicos obtidos em casos clínicos de revascularização .....	73
Tabela 3 - Factores que influenciam os resultados da revascularização. ....	74
Tabela 4 – Percentagens de crescimento radicular após diferentes tratamentos em dentes imaturos. ....	75
Tabela 5 – Características das abordagens terapêuticas para dentes permanentes imaturos necrosados. ....	76



## **Lista de abreviaturas**

- AAE – American Association of Endodontists
- CHX - Clorhexidina
- DPSC – Células estaminais da polpa dentária
- EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético
- EOP – Epitélio oral primitivo
- HC – Hidróxido de cálcio
- HERS – Baínha epitelial de Hertwig
- JAC – Junção amelo-cimentária
- LD – Lâmina dentária
- LPD – Ligamento periodontal
- MSC – Células estaminais mesenquimatosas
- MTA – Agregado de trióxido mineral
- NaOCl – Hipoclorito de sódio
- OE – Órgão do esmalte
- PDLSC – Células estaminais do ligamento periodontal
- PEGF – Factor de crescimento endotelial plaquetário
- PGF – Factor de crescimento derivado das plaquetas
- PTA – Pasta tri-antibiótica
- SCAP – Células estaminais da papila apical
- SHED – Células estaminais de dentes decíduos exfoliados
- TER – Terapia endodôntica regenerativa
- TGF – Factor de crescimento tecidual
- VEGF – Factor de crescimento do endotélio vascular



## 1 – Introdução

O desenvolvimento radicular pode continuar por 2 a 4 anos após a erupção dentária na cavidade oral (Hargreaves & Berman, 2016). Durante essa fase, são diversas as situações que podem pôr em risco a integridade do dente e comprometer a sua vitalidade. A necrose pulpar está na maior parte das vezes associada a episódios infecciosos ou traumáticos que podem ou não ter consequências a nível dos tecidos periapicais (Flanagan, 2014; Mohammadi, 2011). Numa fase precoce do desenvolvimento radicular estes assumem especial relevância já que a vitalidade dos tecidos pulpares é essencial para a função das células dentinogénicas – odontoblastos – que promovem o desenvolvimento da raiz por contínua deposição de dentina radicular (Lee et al., 2015; Mohammadi, 2011). Neste processo está também envolvida uma estrutura histológica denominada bainha epitelial de Hertwig que tem um papel modelador e sinalizador da diferenciação celular, determinando a forma e o comprimento da raiz (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Nanci, 2013).

As consequências da necrose pulpar em dentes permanentes imaturos podem ser devastadoras já que a interrupção do desenvolvimento radicular contribui para que se estabeleça uma proporção corono-radicular desfavorável, mantendo-se as suas paredes finas, curtas e altamente susceptíveis à fractura (Cehreli, Sara, Uysal, & Turgut, 2011; Cvek, 1992). Nestas circunstâncias, o prognóstico da peça dentária fica altamente comprometido (Cehreli, Sara, et al., 2011; Flanagan, 2014).

Os dentes imaturos que sofrem necrose da polpa apresentam-se altamente desafiantes no que diz respeito ao manuseamento clínico (Jeeruphan et al., 2012; Nosrat, Homayounfar, & Oloomi, 2012). O diâmetro apical largo resultante da ausência do encerramento do ápex, torna a obturação endodôntica convencional algo extremamente difícil de realizar, dada a ausência de um *stop* que permita compactar o material e promover, dessa forma, um correcto selamento tridimensional do canal radicular (Mohammadi, 2011; Wigler et al., 2013). A instrumentação mecânica deve também ser evitada, já que pode enfraquecer ainda mais as frágeis paredes radiculares (Banchs & Trope, 2004; Wigler et al., 2013).

Convencionalmente, a apexificação tem sido a estratégia de eleição para abordar dentes necrosados com incompleto desenvolvimento radicular (Lee et al., 2015). A aplicação repetida de hidróxido de cálcio no canal com vista ao encerramento apical permite a criação da necessária barreira dura na região do ápex que possibilite a posterior colocação do material de obturação (G. T J Huang, 2009; Rafter, 2005). No entanto, estudos demonstraram que o uso intracanal continuado de HC contribuía para o acentuar da fragilidade das paredes radiculares, deixando o dente ainda mais susceptível (Jens Ove Andreasen, Farik, & Munksgaard, 2002). Na década de 90, com a introdução do MTA, foi possível contornar essa problemática, com a colocação imediata de uma barreira dura no ápex imaturo (Chala, Abouqal, & Rida, 2011; M Torabinejad & Chivian, 1999). A sua elevada estabilidade, a excelente capacidade de selamento (Mahmoud Torabinejad & Parirokh, 2010) e a significativa redução do tempo de tratamento fizeram do MTA uma alternativa benéfica e largamente utilizada nos procedimentos de apexificação (Lin et al., 2016).

Apesar de permitir o preenchimento tridimensional do canal com uma material obturador, e das vantagens introduzidas pelo MTA face ao HC, a técnica de apexificação continuou ainda assim a não satisfazer as necessidades terapêuticas que se consideram ideais neste tipo de dentes: promoção do desenvolvimento radicular com encerramento fisiológico do ápex e fortalecimento das paredes radiculares (Jeeruphan et al., 2012). Por essa razão, Hargreaves, Diogenes, & Teixeira, (2013) defenderam que a apexificação não era uma alternativa válida para abordar dentes necrosados com desenvolvimento radicular incompleto. Ficava assim claro a necessidade de uma abordagem diferente, que permitisse satisfazer com sucesso os requisitos terapêuticos dos dentes nesta situação.

Em 1964, Nygaard Ostby verificou a possibilidade de se gerarem novos tecidos vascularizados no terço apical de dentes imaturos necrosados com lesões periapicais, através da criação de um coágulo sanguíneo no interior do canal. Na altura, as suas descobertas tiveram pouco impacto, no entanto, mais tarde, a partir da evidência radiológica que demonstrava ser possível a maturação radicular em dentes necrosados, reimplantados após avulsão (Kling, Cvek, & Mejare, 1986), autores sugeriram que a criação das mesmas condições clínicas poderiam permitir que qualquer dente necrótico

pudesse ser estimulado a continuar o seu desenvolvimento radicular. A desinfecção foi identificada como o factor preponderante com vista a possibilitar a criação dessa envolvimento favorável à “regeneração” de um dente necrosado, uma vez que a grande diferença entre a necrose pós traumática e a necrose bacteriana é precisamente a presença de infecção no tecido pulpar (Banchs & Trope, 2004).

Casos clínicos continuavam a ser reportados por autores que obtinham sucesso em promover regeneração de tecidos com desenvolvimento radicular, encerramento do ápex e deposição de material mineralizado após utilização de substâncias desinfectantes no canal e promoção de um coágulo sanguíneo. No entanto, dúvidas persistiam quanto ao mecanismo através do qual esse tecido se formava e quanto à sua origem histológica. O isolamento de diversas células tronco mesenquimatosas provenientes de tecidos específicos da cavidade oral, como as células estaminais da polpa dentária (DPSC), células estaminais da papila apical (SCAP), entre outras, e o aparecimento de evidência de que, em condições específicas, essas células poderiam recriar um tecido semelhante à polpa, veio contribuir para a melhor compreensão dos fenómenos regenerativos que até então se vinham verificando (Gronthos, Mankani, Brahim, Robey, & Shi, 2000; Sonoyama et al., 2008).

A possibilidade de sobrevivência de tecidos indiferenciados em determinados nichos anatómicos intracanalares à progressão do processo de necrose, mesmo aquando da sua extensão aos tecidos periradiculares (Iwaya, Ikawa, & and Kubota, 2001), aparenta ser o principio explicativo de que essas células podem invadir o canal com a estimulação de hemorragia para o seu interior, podendo aí diferenciar-se em células especializadas em depositar dentina, promovendo o desenvolvimento radicular (George T J Huang et al., 2008; Lovelace, Henry, Hargreaves, & Diogenes, 2011). O coágulo, rico em factores de crescimento, serve como a estrutura matricial para o desenvolvimento de nova rede vascular que torna possível a regeneração desses mesmos tecidos (Shah, Logani, Bhaskar, & Aggarwal, 2008).

Estes fenómenos dão corpo àquilo que denominamos por terapia endodôntica regenerativa (TER), um conjunto de procedimentos cujo objectivo é o restabelecimento fisiológico de estruturas dentárias danificadas, inclusive do complexo pulpo-dentário (American Association of Endodontists, 2015a). Apesar da falta de consenso,

Revascularização é nome mais vezes utilizado para descrever estes processos (George T J Huang & Lin, 2008).

A TER é um dos temas mais promissores e entusiasmantes da endodontia actual, e tem verificado avanços notáveis durante as últimas décadas. Existe ainda pouco consenso quanto a procedimentos, nomenclaturas, e alguns processos biológicos, e por isso mais estudos são necessários no sentido de criar normas gerais de orientação clínica (American Association of Endodontists, 2013). No entanto, apesar de ainda serem necessários *follow-ups* mais longos que permitam compreender os resultados destas terapias a longo-prazo (Lee et al., 2015), a revascularização tem demonstrado taxas de sucesso altamente satisfatórias que podem vir a assumi-la como um tratamento de primeira linha em dentes imaturos necrosados (G. T J Huang, 2009).

Com este trabalho pretende-se realizar uma revisão do estado da arte da revascularização, com base na evidência mais recente, que permita entender o conceito e as suas bases biológicas, descrever os protocolos e procedimentos associados ao tratamento endodôntico regenerativo e a suas vantagens face às abordagens convencionais.

A selecção bibliográfica foi feita tendo como base:

- Motor de busca PubMed, B-On e biblioteca digital da Universidade Internacional da Catalunha (Barcelona), desde 2010 até junho de 2016, sobre artigos escritos em inglês, não descurando outras referências mais antigas de elevada relevância para o desenvolvimento do trabalho (referências primárias), usando como palavras-chave: “open apex”; “pulp revascularization”, “regenerative endodontics”, “stem cells”.
- Referências a livros de texto com capítulos de conteúdo pertinente sobre as várias temáticas abordadas ao longo do trabalho.

## **2 – Desenvolvimento**

### **2.1 - Histologia e embriologia do órgão dentário**

Neste capítulo, pretende-se fazer uma breve descrição do complexo processo odontogénico, dada a sua importância na compreensão de alguns conceitos-chave que serão abordados no decorrer deste trabalho de revisão.

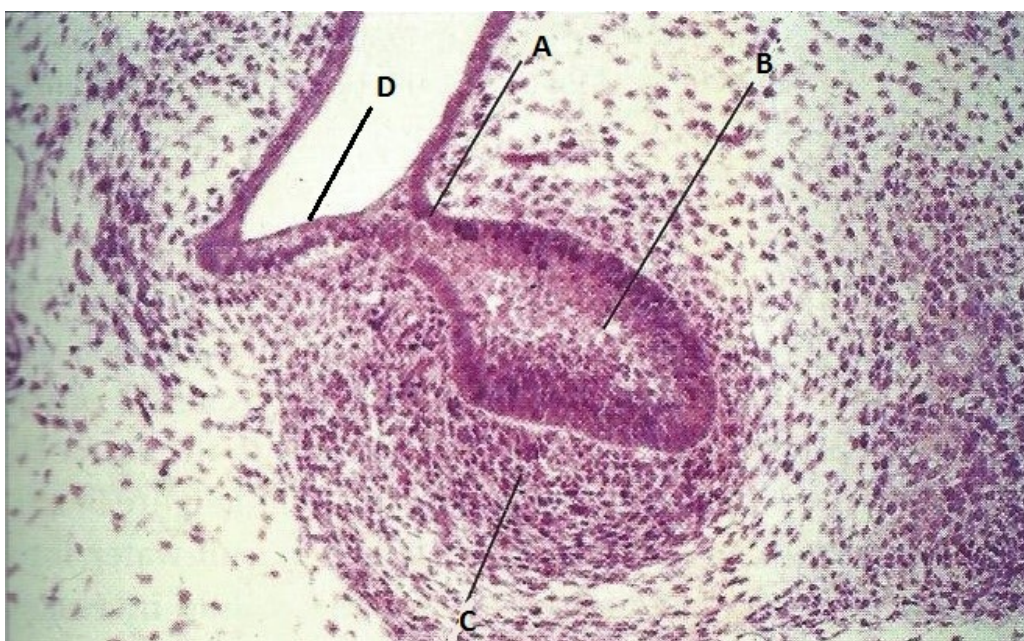
Odontogénese é a denominação dada ao processo que inclui o conjunto das transformações histomorfológicas que conduzem à formação das peças dentárias a partir dos tecidos embriológicos primitivos. Com início na sexta semana de vida intra-uterina, aproximadamente, o ciclo formativo do órgão dentário compreende uma série de alterações químicas, morfológicas e funcionais, reguladas por mediadores proteicos e factores de crescimento, que culminam com a diferenciação dos diferentes tecidos que constituem o dente (Garant, 2003; Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009).

Existem diversos mecanismos que são responsáveis por guiar o desenvolvimento dentário mas o papel desencadeante é da responsabilidade do ectomesênquima. Este exerce uma acção indutora sobre o epitélio oral primitivo, originário do folheto embrionário ectodérmico, que reveste a cavidade oral primitiva também designada por estomódio. Pode-se dividir a odontogénese em duas grandes fases: uma fase de morfodiferenciação com formação dos padrões coronário e radicular; e uma fase de citodiferenciação em que se dá a formação dos tecidos dentários – o esmalte, a dentina, a polpa e o cimento (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009).

A primeira manifestação do processo morfogénico consiste na diferenciação da lâmina dentária (LD) a partir do epitélio oral primitivo (EOP). Aqui, verifica-se uma intensa actividade proliferativa que culmina com o aparecimento de formações epiteliais que vão constituir os gérmenes dentários (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009). Descrevem-se para o desenvolvimento coronário 3 etapas: fase de botão, fase de capuz e fase de sino, seguindo-se a formação do padrão radicular (Hargreaves & Berman, 2016; Nanci, 2013). No entanto, sendo o desenvolvimento um processo contínuo, não é possível fazer uma distinção clara entre as suas fases de transição (Nanci, 2013).

### 2.1.1 - Fase de botão

Esta fase caracteriza-se por uma actividade mitótica diferencial que resulta numa proliferação epitelial da lâmina dentária para o interior do ectomesênquima maxilar adjacente. Esta incursão adquire uma forma arredondada, verificando-se um aumento da densidade das células ectomesenquimatosas de suporte em redor deste botão epitelial em resultado de um fenómeno de condensação (figura 1) (Hargreaves & Berman, 2016; Nanci, 2013).



**Figura 1 – Imagem histológica da fase de botão.**

Fonte: Nanci, A. (2013). *Ten Cate's Oral Histology* (8th ed.). St. Louis: Elsevier Inc.

A, Lâmina dentária; B, Órgão do esmalte; C, Condensação do ectomesênquima; D, Epitélio oral primitivo

### 2.1.2 - Fase de capuz

À medida que o botão epitelial vai crescendo, por volta da 9ª semana, verifica-se uma proliferação lateral das células da lâmina dentária que determinam uma concavidade com aspecto de capuz, rodeada e suportada por uma alta densidade de células ectomesenquimatosas (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009). A partir deste momento, as estruturas formativas do dente já podem ser identificadas, observando-se uma formação histológica designada por órgão do esmalte (OE)(Nanci, 2013). Este é constituído por um epitélio externo e um epitélio interno, intercalados por

uma região central com arranjo celular ramificado conhecido como retículo estrelado (Hargreaves & Berman, 2016).

Ainda nesta fase, importa destacar a região condensada do ectomesênquima, no interior da concavidade do órgão do esmalte, denominada por papila dentária, que será responsável pela formação do complexo dentino-pulpar (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009) e o restante tecido mesenquimatoso que se organiza, limitando e encapsulando todas estas estruturas – o saco dentário primitivo ou folículo dentário – responsável pela formação dos tecidos periodontais de inserção (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) (Nanci, 2013). Ao conjunto do órgão do esmalte, papila e folículo, chamamos gérmen dentário (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Nanci, 2013).

### **2.1.3 - Fase de campânula**

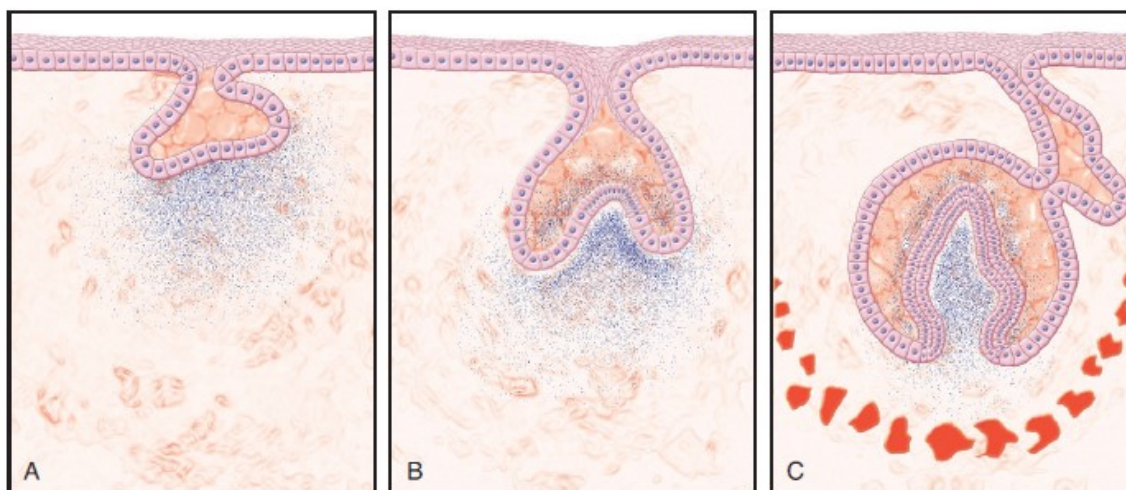
O crescimento contínuo do gérmen dentário conduz a um aumento progressivo da invaginação do órgão do esmalte no mesenquima, adquirindo um aspecto típico de sino, que assim explica o nome dado a este estágio da odontogênese. Essa progressão é levada a cabo principalmente a nível da ansa cervical (região onde se unem os epitélios interno e externo do OE), que vai envolvendo parcialmente a papila dentária e conduzindo ao estabelecimento da forma final da coroa do futuro dente (morfodiferenciação). Dão-se ainda uma série de transformações histoquímicas que permitem que as células responsáveis pela formação dos tecidos duros coronários – os ameloblastos e os odontoblastos – adquiram a sua completa diferenciação fenotípica (histodiferenciação). Ambos os processos resultam da actividade celular sinalizadora especializada proveniente de centros celulares localizados no epitélio do esmalte (nós do esmalte) (Hargreaves & Berman, 2016; Nanci, 2013). Uma vez formado o padrão coronário e terminada a diferenciação celular, inicia-se uma fase de aposição de esmalte (amelogénese) e dentina (dentinogénese), que se vão depositando em capas sucessivas de forma rítmica e controlada, a partir de uma matriz prévia. Em seguida, inicia-se a o desenvolvimento do padrão radicular (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009).

Ainda durante este estadio, observa-se a degeneração da LD que é substituída por tecido mesenquimatoso, resultando na formação de pequenos remanescentes

epiteliais conhecidos como pérolas de serres (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Hargreaves & Berman, 2016). Quando não degeneram, estes podem estar na origem de pequenos quistos de erupção, odontomas ou mesmo estar envolvidos na formação de dentes supranumerários (Nanci, 2013).

Verifica-se portanto uma desconexão entre o OE e o EOP e uma continuação do crescimento da nova terminação livre da lâmina que, desta feita, irá ser responsável pela formação do dente sucessor permanente (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Nanci, 2013).

A figura 2 ilustra esquematicamente as três fases do desenvolvimento coronário da odontogênese:



**Figura 2 – Representação esquemática das 3 fases de desenvolvimento coronal da odontogênese**  
Fonte: Hargreaves, K., & Berman, L. (2016). *Cohen's Pathways of the Pulp* (11th ed.). Elsevier Inc  
A, Fase de botão; B, Fase de capuz; C Fase de campânula.

#### 2.1.4 – Desenvolvimento radicular

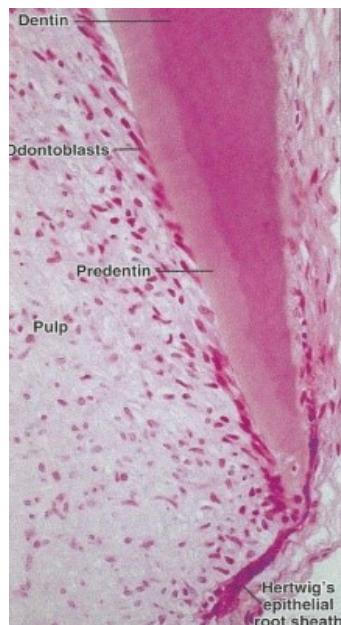
Uma vez terminada a formação da porção coronal do dente, inicia-se o desenvolvimento do padrão radicular. Este processo inicia-se com a degeneração do retículo estrelado que possibilita a fusão entre o epitélio interno e externo do OE, dando origem a uma estrutura celular conhecida por bainha epitelial de Hertwig (HERS). Esta assume um papel preponderante na indução e modelação da formação radicular e

determina o tamanho da raiz do dente. Ao proliferar em profundidade a partir da ansa cervical, entre a polpa e o folículo dentário, esta bainha celular induz a diferenciação das células tronco da periferia do mesenquima papilar em pré-odontoblastos e odontoblastos que irão, em seguida, formar a dentina radicular (figura 3) (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Hargreaves & Berman, 2016; Nanci, 2013).

A imagem histológica da HERS como camada celular íntegra só pode ser obtida em fases precoces do desenvolvimento radicular. Uma vez depositada a primeira camada de dentina, aquela bainha vai-se desintegrando, permanecendo apenas intacta nas áreas onde a formação radicular vai progredindo, para permitir a contínua indução deste processo, com a deposição de dentina primária radicular (Nanci, 2013). Os remanescentes provenientes dessa desintegração dão origem aos restos epiteliais de Malassez, que no adulto permanecem próximos da superfície radicular, no espaço do ligamento periodontal (LPD). Embora a sua quantidade vá reduzindo com o passar do tempo, a sua eventual proliferação pode estar na origem da formação de quistos radiculares (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Hargreaves & Berman, 2016; Nanci, 2013). Evidência recente sugere ainda que estes restos podem manter a sua capacidade de divisão celular, podendo mais tarde ser activados e estar assim envolvidos em processos regenerativos (Nanci, 2013), fenómeno este que se revelará fulcral para a temática deste trabalho e que será abordado mais à frente.

Com a calcificação da dentina radicular, verifica-se uma infiltração de células provenientes do folículo dentário que se depositam sobre a dentina recém-formada (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Hargreaves & Berman, 2016). Nesta fase, alguns autores defendem que estas células recebem sinais indutores da HERS, que ao promoverem a sua diferenciação em cimentoblastos, resultam na deposição de cimento radicular sobre a camada dentinária existente.

No final do desenvolvimento radicular, a HERS tende a curvar-se para dentro nas suas extremidades, delimitando o diafragma, que se assume como o forâmen apical primário. Este consubstancia a principal comunicação do endodonto com o espaço periodontal e também o local de entrada do feixe vasculo-nervoso (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009).



**Figura 3 - Imagem histológica da formação da HERS a partir da ansa cervical**  
Fonte: Nanci, A. (2013). *Ten Cate's Oral Histology* (8th ed.). St. Louis: Elsevier Inc.

### 2.1.5 - Desenvolvimento do suprimento nervoso e sanguíneo

É na transição entre a primeira e segunda fase de desenvolvimento coronal que as primeiras fibras nervosas alcançam o folículo dentário, provenientes de ramos dos nervos alveolares inferior e superior. Com a progressão da odontogênese, estas fibras ramificam e formam um plexo nervoso que se estende sob os forâmenes apicais primordiais, mantendo-se nessa região até ao início da dentinogênese, altura em que iniciam a sua penetração para a papila dentária, que mais tarde constituirá a polpa. Após a sua entrada, estas fibras vão inervar a região sub-odontoblástica da polpa, a camada de odontoblastos e ainda a matriz de pré-dentina, sendo responsáveis pela função sensitiva do complexo dentino-pulpar (Hargreaves & Berman, 2016; Nanci, 2013).

Apesar de já ter sido sugerido uma possível relação entre o desenvolvimento nervoso e vascular do órgão dentário, verifica-se uma discrepância temporal entre ambos os fenómenos. Os primeiros conjuntos de pequenos vasos que invadem o folículo e a papila são encontrados durante a fase de capuz, atingindo o seu máximo

desenvolvimento já na fase tardia de campânula com o início da deposição dos tecidos duros coronais. Apesar de existir uma elevada concentração de vasos sanguíneos no folículo dentário na região adjacente ao epitélio externo, o OE é uma estrutura avascular (Nanci, 2013).

Após estabelecida a formação radicular, as variações anatómicas, quer em tamanho quer em localização, do forâmen apical, podem influenciar o fluxo sanguíneo pulpar após episódios traumáticos. É por essa razão, que dentes jovens com ápex não desenvolvidos têm maior probabilidade de sobrevivência que aqueles que têm raízes já completamente maturadas (Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015). Com o passar do tempo, e a conseqüente diminuição do volume pulpar, vai-se notando uma redução da vascularização que pode influenciar a viabilidade dos tecidos (Nanci, 2013).

Sabe-se que a angiogénese é um processo fulcral tanto para o desenvolvimento como para os fenómenos de reparação e regeneração dos tecidos dentários, no entanto, mais estudos são necessários no que diz respeito ao seu papel na odontogénese (Zhang, Cooper, Smith, Nor, & Smith, 2011).

## **2.2 – Fisiopatologia do órgão dentário**

### **2.2.1 – Patologia pulpar: da vitalidade à necrose**

Têm surgido ao longo dos tempos inúmeras formas de sistematizar as patologias do foro endodôntico, no entanto, muitas têm sido baseadas apenas em aspectos histopatológicos em vez de clínicos, o que muitas vezes pode ser sinónimo de erros no diagnóstico e no plano de tratamento, uma vez que está demonstrada a reduzida correlação entre o aspecto histológico e o clínico (Glickman, 2009; Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015). O diagnóstico é a chave do tratamento e o seu objectivo é determinar eficazmente o problema do paciente e a sua causa. Assim, e para que tal seja possível, é necessário que haja consenso quanto aos conceitos, clareza e padronização nas classificações e acima de tudo, um domínio amplo acerca das patologias clínicas (Hargreaves & Berman, 2016; Schweitzer, 2013).

A polpa é um tecido sensorial único, de origem ectodérmica e com funções altamente específicas. Constituída principalmente por células especializadas – odontoblastos - que se dispõem na sua periferia em relação íntima com uma matriz de pré-dentina, é ainda composta por uma grande diversidade de outros elementos como fibroblastos, células imunocompetentes, fibras de tecido conjuntivo, líquido intersticial e axónios, suportados por um complexo sistema microcirculatório de vénulas e arteríolas. Esta estrita relação, quer anatómica quer funcional, que existe entre os odontoblastos pulpare e a dentina, é a razão pela qual muitos autores descrevem um “complexo pulpo-dentinário” como uma unidade funcional e estrutural composta por estes dois tecidos, ainda que histologicamente diferentes. Somente esta inter-relação permite explicar que mesmo estando confinada a uma câmara protegida por uma camada de dentina, coberta por sua vez por esmalte, o tecido pulpar seja, ao contrário do que se poderia esperar, sensível a uma variedade de estímulos da cavidade oral, desde os fisiológicos (mastigatórios) aos patológicos (infecção, traumas, entre outros) (Hargreaves & Berman, 2016).

A dinâmica do complexo pulpo-dentinário, intimamente associada ao movimento do fluido dentinário no interior dos túbulos e ao rico suprimento neurovascular da polpa, resulta em respostas variadas aos supra-referidos estímulos. Esse padrão dinâmico de resposta tem um papel preponderante: dependendo da sua duração e intensidade, pode verificar-se uma adaptação do tecido pulpar a essa estimulação ou uma resposta inflamatória irreversível que conduza a uma rápida degeneração e à necrose (Hargreaves & Berman, 2016).

Podemos distinguir dois grandes tipos de estímulos irritantes pulpares: os vivos e os não vivos. Os vivos distinguem-se por microorganismos como os *Streptococcus Mutans* ou os *Lactobacillus*, associados à cárie dentária, que constituem a principal fonte de irritação da polpa e dos tecidos periapicais. Dentro dos não vivos, podemos destacar estímulos térmicos, mecânicos e químicos. A reacção da polpa a estes irritantes é semelhante à dos outros tecidos conjuntivos, traduz-se por fenómenos inflamatórios e eventualmente, pela morte celular. A activação de mediadores bioquímicos como a histamina, bradiquinina e as prostaglandinas, dá origem a um processo inflamatório que,

entre uma série de outros efeitos, promove um aumento da permeabilidade capilar com consequente migração de células imunocompetentes ao espaço pulpar, responsáveis por respostas imunitárias que podem perpetuar alterações pulpares deletérias (Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015).

Segundo o que foi determinado em 2009, na *Consensus Conference* da *American Association of Endodontists* (Glickman, 2009), cujo objectivo foi padronizar e uniformizar as terminologias para a classificação de patologias pulpares e periapicais, estamos perante um diagnóstico clínico de “polpa normal” quando esta se apresenta livre de sintomas e com respostas normais aos testes de sensibilidade pulpar (eléctrico, frio, calor). Ainda que histologicamente essa mesma polpa possa não estar normal, uma resposta moderada e transitória à estimulação térmica com frio, que dure não mais que um a dois segundos após remoção do estímulo, deve ser considerada clinicamente normal. Naturalmente que este diagnóstico não é possível na ausência de um termo de comparação que pode ser obtido no dente adjacente ou contra lateral, devendo estes ser até testados primeiro, para que o paciente se familiarize com uma resposta normal ao frio, segundo o que é defendido pela referida associação (American Association of Endodontists, 2015b; Schweitzer, 2013).

Como consequência da contínua libertação de mediadores inflamatórios em polpas sujeitas a estímulos nocivos, gera-se um aumento da pressão e permeabilidade capilar, com libertação de fluídos para o espaço pulpar e edema. Encapsulada por tecidos rígidos que impossibilitam a sua expansão e privada de um sistema de circulação colateral, o aumento da pressão na polpa conduz ao colapso progressivo dos seus vasos e fibras nervosas, resultando na necrose dos tecidos e eventual desenvolvimento de patologia periapical (Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015).

A inflamação grave da polpa faz-se geralmente acompanhar por dor. Esta resulta de factores como a diminuição do limiar de estimulação das fibras nociceptivas pulpares, por acção directa dos mediadores pró-inflamatórios, e pelo próprio efeito que o aumento da pressão provoca nessas mesmas fibras sensitivas (Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015).

A necrose da polpa é um diagnóstico clínico que se caracteriza pela morte dos tecidos pulpaes, tendo apenas como opção terapêutica o tratamento endodôntico ou a extração dentária (Schweitzer, 2013; Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015). Enquanto não se verifica a extensão do processo patológico aos tecidos periapicais, um dente com polpa necrótica não apresenta geralmente qualquer resposta aos testes de sensibilidade e é assintomático. No entanto, está descrito que a estimulação com calor pode, em algumas situações, provocar sensação dolorosa em polpas necróticas, como resultado do efeito de expansão em remanescentes fluídos ou gasosos do sistema de canais radiculares. É importante também ter em atenção que existem situações que podem simular a necrose dos tecidos pulpaes por ausência de resposta aos testes de sensibilidade, sem que necessariamente se verifique (Hargreaves & Berman, 2016). Calcificações, história recente de trauma (necrose isquémica), multiplicidade de canais ou simplesmente a ausência idiopática de resposta, são exemplos dessas situações, que podem originar falsos negativos ou respostas antagónicas, reforçando a importância da avaliação comparativa que deve existir na realização dos testes (Schweitzer, 2013).

### **2.2.2 – Patologia periapical**

Segundo o glossário de termos endodônticos da AAE (2015b), o termo científico mais correcto para referir aquilo que comumente se designa por lesão periapical, é periodontite apical ou periradicular. Esta consiste na inflamação, com origem pulpar, dos tecidos periodontais de suporte (osso alveolar, cimento e ligamento periodontal) da região anatómica situada em redor da porção apical da raiz de um dente.

Quer sejam iniciadas por agentes físicos, térmicos, químicos ou biológicos, todas as lesões pulpaes desencadeiam uma resposta inflamatória. Apesar disso, é nos microorganismos que reside a principal etiologia das patologias pulpaes e periapicais, tendo estes particular relevância tanto na indução como na manutenção do processo inflamatório (Alves, 2008).

Como resultado da necrose pulpar e das repercussões que esta acarreta, estabelece-se no espaço cameral e intraradicular um habitat ideal para o crescimento

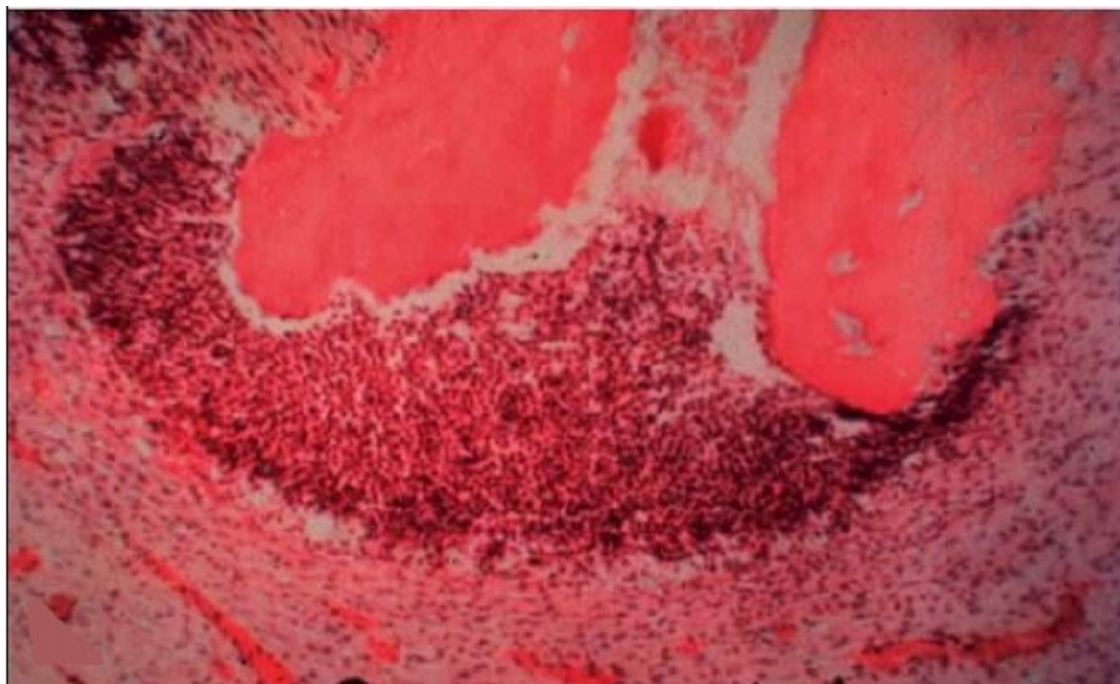
bacteriano e estabelecimento de uma microflora variada, ainda que predominantemente anaeróbia (Hargreaves & Berman, 2016; Nair, 2004). Estes microorganismos têm então a capacidade de desenvolver vastas comunidades, altamente organizadas, circundadas por uma matriz extracelular de polissacáridos e produtos metabólicos – biofilmes – que funcionam como um sistema protector, conferindo-lhes uma resistência cerca de mil vezes superior quando comparado com a sua forma planctónica (Costerton & Veeh, 2003; Wilson, 1996).

À medida que se vão multiplicando, as bactérias presentes nos canais radiculares, podem avançar em direcção ao ápex e invadir o espaço periapical. A patologia apical não resulta directamente da invasão bacteriana do periápex mas sim dos seus metabolitos nocivos, toxinas e ainda do tecido pulpar desintegrado proveniente do interior dos canais radiculares (Hargreaves & Berman, 2016). Aqui, ao encontrarem de novo tecido vivo, voltam a estar ao alcance da acção das defesas do hospedeiro que, em resposta a essa invasão, despoleta uma série de reacções inflamatórias através de mediadores não específicos, como sejam as prostaglandinas, citoquinas e aminas vasoactivas, bem como respostas imunitárias específicas envolvendo linfócitos, anticorpos e células polimorfonucleadas (Nair, 2004; Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015). Apesar de serem benéficas numa perspectiva de defesa contra a infecção, estas respostas, dependendo da sua duração e severidade, resultam geralmente na destruição de tecidos periapicais, o que culmina com a génese das várias categorias de patologia apical (figura 4) (Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015). É neste contexto que, em 1997, Nair descreve a periodontite apical como *“a consequência de um encontro dinâmico entre os microorganismos provenientes do canal radicular e as defesas do hospedeiro”*.

Um dos fenómenos de maior relevância em situações de patologia apical é a destruição de osso alveolar, responsável pelo aparecimento das radiotransparências periradiculares nas radiografias. Esta resulta da actividade osteoclástica activada por sinalização dos osteoblastos, que promovem a diferenciação e distribuição dessas células clásticas ao longo das regiões ósseas expostas à infecção (Nair, 2004). Com o estabelecimento da inflamação apical, o dente até então assintomático, pode tornar-se sensível à percussão, apresentar episódios espontâneos de dor moderada a severa e ainda dor à palpação e à mastigação (por pressão), constituindo estes alguns dos sintomas patognómicos de lesão nos tecidos apicais (Hargreaves & Berman, 2016;

Nair, 2004; Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015). Podem ou não fazer-se acompanhar de alterações radiográficas, como o espessamento do ligamento periodontal ou imagens radiotransparentes, dependendo do estadio de evolução da patologia. Em contraste, os tecidos periapicais normais não apresentam qualquer sintomatologia à percussão ou palpação, e radiologicamente verifica-se a manutenção da lâmina dura alveolar e o espaço do LPD encontra-se uniforme (Schweitzer, 2013).

Merece ainda ser destacado que, a necrose pulpar por si só, não provoca periodontite apical a não ser que haja infecção nos canais radiculares. Apesar dos microorganismos de origem endodôntica serem a principal etiologia de periodontite apical, outras causas como a extrusão de agentes químicos (irrigantes ou desinfetantes), restaurações em sobre-oclusão, episódios traumáticos ou até mesmo erros nos procedimentos endodônticos como sobre-instrumentação e extrusão de material de obturação, podem estar na origem da inflamação dos tecidos periapicais (Nair, 2004; Torabinejad, Walton, & Faoud, 2015).



**Figura 4 - Tecido inflamatório periapical demonstrando lesão apical aparente após exposição pulpar num dente de rato.**

Fonte: Torabinejad, M., Walton, R. E., & Faoud, A. F. (2015). *Endodontics: Principles and Practice* (5th ed.). Saunders.

### 2.3 – Considerações sobre dentes imaturos

Tal como foi descrito anteriormente, o desenvolvimento radicular das peças dentárias tem início após o esmalte e a dentina estarem formados até à região da futura junção amelo-cimentária (JAC). A partir desse momento, a HERS desempenha um papel fundamental na modulação da sua morfologia que se vai estabelecendo através da deposição de dentina e cimento radicular. A bibliografia diz-nos que são necessários, em média, cerca de 1 a 4 anos após a erupção do dente na cavidade oral para que se verifique o seu desenvolvimento radicular completo com conseqüente encerramento apical (Hargreaves & Berman, 2016). Diz-nos também que, para que esse processo ocorra, é essencial a existência de uma polpa vital, já que dela depende a contínua deposição de dentina radicular e o conseqüente encerramento apical (Lee et al., 2015; Mohammadi, 2011).

Sabendo que na espécie humana, a erupção da dentição permanente dá-se aproximadamente entre os 6 e os 12 anos, podemos concluir que durante um período que se estende, em média até aos catorze anos e meio, existem dentes na cavidade oral que apresentam rizogénese incompleta (Hargreaves & Berman, 2016).

Nesta fase, compreende-se que qualquer agressão que possa constituir uma potencial ameaça à vitalidade pulpar é especialmente delicada, já que põe em risco o normal desenvolvimento radicular dos dentes imaturos e o encerramento do ápex (Mohammadi, 2011). Entre as principais causas de necrose pulpar em dentes permanentes imaturos, as lesões traumáticas e a cárie são as mais descritas, no entanto, anomalias dentárias como *dens invaginatus* também podem estar na sua origem (Flanagan, 2014).

Apesar de representar apenas cerca de 1% da área corporal, a cavidade oral acarreta cerca de 5% de todos os traumas ao corpo humano (Andersson, 2013). Um estudo de revisão a doze anos sobre a incidência e prevalência dos traumas dentários, demonstrou que aproximadamente 33% dos adultos sofrem traumas na dentição permanente, cuja maioria se verifica antes dos dezanove anos de idade (Glendor, 2008). Além disso, enquanto na dentição decídua a luxação se evidencia como a lesão

traumática mais comum, é a fractura coronária dos incisivos centrais superiores a que tem maior incidência na dentição definitiva (Borum & Andreasen, 2001; DiAngelis et al., 2012).

Os traumas dentários podem lesar total ou parcialmente o feixe vasculo-nervoso, seja por deslocamento ou por esmagamento do mesmo. Desta forma, uma vez privado de circulação sanguínea e não havendo capacidade de a restabelecer, o dente acabará, inevitavelmente, por necrosar (Flanagan, 2014). Naturalmente, que nem todos os traumas resultarão em necrose pulpar. Uma investigação de Borum & Andreasen, em 2001, procurou uma associação entre o tipo de trauma e a probabilidade de ocorrência de necrose, e concluiu que a luxação lateral (58%), a avulsão (92%) e a intrusão (94%) são os traumatismos mais lesivos para a polpa. Um outro estudo demonstrou ainda que cerca de 12% das fracturas que envolvem esmalte e dentina provocam necrose pulpar (Kaba & Marechaux, 1989 citado por Flanagan, 2014).

A descoloração coronária após episódio traumático é uma sequela bastante comum e uma ajuda no exercício de diagnóstico (Camp, 2008). Ainda assim, estão descritos casos em que dentes apresentavam radiotransparência apical, alteração coronária de coloração, e respostas negativas aos testes com frio e eléctrico, e após quatro meses, verificava-se não só uma recuperação das respostas pulpares, como também a normalização óssea apical e da coloração da coroa (Cohenca, Karni, & Rotstein, 2003). A atitude terapêutica após trauma dentário deve portanto ser bem ponderada, dada a tendência frequente para diagnósticos erróneos no período subsequente à agressão (Gibson Levin, 2013).

A infecção bacteriana é outra das principais etiologias da necrose pulpar em dentes imaturos. Seja por penetração directa nos túbulos dentinários expostos ou por acumulação de placa e detritos alimentares sobre os mesmos, as bactérias e os seus produtos metabólicos constituem a via dominante na patogenia da cárie (Olsburgh, Jacoby, & Krejci, 2002; Yu & Abbott, 2016). Se a contínua colonização bacteriana não for interrompida, a inflamação da polpa vai progredir até um estado irreversível, seguindo-se a necrose de liquefacção do tecido que, eventualmente, se vai disseminar por todo o sistema de canais radiculares. Este fenómeno assume especial importância nos dentes com ápex ainda imaturo, já que pode resultar na cessação do

desenvolvimento da raiz e suas respectivas consequências (Flanagan, 2014; Yu & Abbott, 2016).

O manuseamento clínico de dentes imaturos necrosados pode revelar-se altamente desafiante (Jeeruphan et al., 2012; Nosrat et al., 2012). Com a interrupção do desenvolvimento radicular, as paredes dentinárias mantêm-se finas e frágeis o que se traduz num aumento da susceptibilidade à fractura quando sujeitas a forças oclusais (Camp, 2008; Cvek, 1992; Flanagan, 2014). Verifica-se também o estabelecimento de uma proporção corono-radicular desfavorável, raízes curtas e diâmetros apicais largos com ausência de encerramento (Cehreli, Sara, et al., 2011; Wigler et al., 2013). Torna-se assim complicada a obtenção de um *stop* apical na altura da obturação, algo que faz com que o selamento adequado do canal seja virtualmente impossível de obter (Mohammadi, 2011; Wigler et al., 2013). Segundo Hargreaves & Berman (2016), a via cirúrgica é também uma opção pouco viável pela debilidade que a raiz apresenta. Todos estes factores permitem concluir que o prognóstico deste tipo de dentes se apresenta altamente comprometido, na ausência da implementação de estratégias terapêuticas que permitam contornar as suas debilidades.

O diagnóstico de necrose em dentes permanentes jovens com ápice aberto pode demonstrar-se bastante mais complexo que em dentes com a raiz completamente formada, uma vez que os testes utilizados convencionalmente se revelam pouco assertivos e com valor clínico bastante limitado nessas circunstâncias. É essencial conseguir uma avaliação correcta do estado pulpar antes de avançar com qualquer opção terapêutica e, se possível, todos os esforços devem ser feitos na tentativa de preservar a sua vitalidade até que se verifique a total maturação radicular, já que as consequências de uma necrose precoce podem ser devastadoras (Camp, 2008).

A imaturidade radicular e das suas estruturas vasculo-nervosas, pode ser responsável por falsos negativos e respostas variadas, tanto aos testes térmicos como ao teste eléctrico (Peters, Baumgartner, & Lorton, 1994). Além disso, a idade das crianças é normalmente um factor que dificulta a comunicação precisa com o Médico Dentista, seja por fobia ou por incapacidade em compreender ou expressar-se, o que faz com que a informação prestada seja pouco fidedigna (Fuss, Trowbridge, Bender, Rickoff, & Sorin, 1986). Segundo Evans, Reid, & Strang (1999), a fluxometria laser-doppler

demonstrou ser a técnica mais fiável na determinação do estado pulpar na dentição permanente imatura. No entanto, o elevado custo deste equipamento é algo proibitivo ao uso geral e, como tal, é fulcral a capacidade de diagnosticar correctamente com os meios convencionais disponíveis. Assim, existe um conjunto de factores-chave que devem ser tidos em conta no momento do diagnóstico para evitar erros de avaliação com graves consequências terapêuticas: radiografias periapicais de qualidade, determinação de sintomatologia compatível com periodontite apical, sinais clínicos de infecção periradicular, sensibilidade à percussão, edema, mobilidade, formação de trajectos fistulosos, perda óssea apical e interrupção do desenvolvimento radicular por comparação com outros dentes (Mackie & Hill, 1999). Actualmente, a tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT) assume-se como uma excelente ferramenta complementar que pode ser útil no apoio à formulação de diagnósticos quando o exame clínico e radiográfico convencional não são totalmente conclusivos (Patel et al., 2014).

Um dos principais objectivos da endodontia é criar condições para a manutenção da dentição num estado funcional óptimo, promovendo um equilíbrio entre a saúde oral e a saúde sistémica (Law, 2013). Neste tipo de casos, em que um dente apresenta interrupção do seu desenvolvimento radicular por necrose da polpa, a intervenção endodôntica ideal deve ter em vista, em primeiro lugar, a resolução de qualquer patologia apical existente, e em seguida, promover a continuação do desenvolvimento radicular, se possível, restabelecendo a função pulpar. Outras abordagens, como o recurso à Implantologia, são contra-indicadas uma vez que o desenvolvimento esquelético do complexo craniofacial ainda não se encontra completo (Hargreaves et al., 2013; Hargreaves, Giesler, Henry, & Wang, 2008).

O aparecimento de novos materiais e a evolução das técnicas endodônticas têm disponibilizado estratégias terapêuticas que permitem abordar de diferentes formas este tipo de situações clínicas. Técnicas como a apexificação ou mais recentemente, inserida no âmbito da terapia endodôntica regenerativa, a revascularização, são exemplos de como é possível abordar dentes com incompleto desenvolvimento radicular por forma a procurar contornar e corrigir as suas debilidades.

## **2.4 – Estratégias de tratamento em dentes imaturos necrosados**

### **2.4.1 – Apexificação**

#### **2.4.1.1 – Conceito e bases biológicas**

De acordo com o glossário de termos endodônticos (AAE, 2015b), apexificação define-se como um “ método para induzir uma barreira apical calcificada numa raiz com ápex aberto ou a continuação do desenvolvimento radicular de raízes com formação incompleta, em dentes com polpas necróticas.”

A primeira vez que foi descrita a abordagem a dentes com ápex imaturo através deste tipo procedimento foi durante os anos 60, quando Kaiser (1964 citado por Rafter, 2005) observou que a utilização de HC associado com paraclorofenol canforado resultava na formação de uma barreira calcificada em volta do ápex. Antes, outros autores tinham proposto a utilização de guta-percha como forma de abordar dentes com ápex aberto, no entanto, o extenso diâmetro apical do canal radicular dificultaria em grande escala a condensação do material obturador e a obtenção de um correcto selamento, razão pela qual a técnica não terá sido bem aceite. Além disso, o alargamento coronal necessário para a obturação (diâmetro coronal maior que o apical – conicidade), obrigaria a uma elevada fragilização do dente tornando-o ainda mais susceptível à fractura (Rafter, 2005).

Como referido no capítulo anterior, aspectos como o comprimento do canal, as paredes finas e frágeis e o elevado diâmetro apical tornam altamente desafiante o manuseamento clínico de dentes necróticos com incompleto desenvolvimento radicular. Neste contexto, o principal objectivo da apexificação é precisamente a criação de uma barreira dura apical, que permita não só evitar a contaminação do canal por bactérias ou toxinas provenientes do espaço periradicular (Lin et al., 2016), como a criação das condições propícias e necessárias à obturação tridimensional do canal com um eficaz selamento apical e sem risco de sobreobturação (Chala et al., 2011; Jeeruphan et al., 2012; Lin et al., 2016). Assim, este procedimento tem sido utilizado de forma rotineira

por várias décadas como meio de tratar e preservar dentes imaturos que perderam a sua vitalidade (G. T J Huang, 2009).

#### **2.4.1.2 – Apexificação com hidróxido de cálcio**

Apesar da multiplicidade de materiais que foram descritos como indutores da apexificação, tradicionalmente foi o hidróxido de cálcio [Ca(OH)<sub>2</sub>] aquele que ganhou maior aceitação (Rafter, 2005). Após as descobertas de Kaiser em 1964, Frank, em 1966, descreveu a existência de diferentes tipos de encerramento apical e abordou a necessidade/importância da descontaminação canalar de todo o tecido necrótico através de métodos físicos (instrumentação) e/ou químicos (medicamentos) como factor fundamental na apexificação (Frank, 1966). Mais tarde, outros autores alertaram que a instrumentação canalar em alguns destes casos poderia ter um impacto negativo no procedimento pelo que, a ser realizada, deveria ser de forma extremamente cuidadosa (Das et al., 1997 citado por Rafter, 2005).

As características que fizeram do HC o medicamento mais comumente usado como indutor da apexificação até ao aparecimento do MTA nos anos 90, prendem-se com a sua capacidade de eliminar a infecção intra-radicular e estimular a calcificação para o encerramento do ápex (Garcia-Godoy & Murray, 2012). Além disso, a sua elevada biocompatibilidade que resulta em ausência de reacções adversas periapicais por contacto, bem como a capacidade de mistura com um sem número de diferentes substâncias (clorofenol, soluções anestésicas, soro, entre outras) e os seus resultados preditivos são também factores favoráveis à sua utilização (Lin et al., 2016). A sua capacidade antimicrobiana resulta da libertação de iões hidroxilo que, sendo altamente reactivos e oxidantes, provocam danos a nível da membrana celular bacteriana e ao nível do ácido desoxirribonucleico (DNA). Por outro lado, o potencial de formação de tecido mineralizado, está associado ao seu elevado pH (aproximadamente 12), capaz de induzir focos de necrose que produzem no tecido subjacente uma matriz colagénica mineralizável por atracção de iões cálcio (Rafter, 2005). Existe ainda evidência, já da década de 50, que sugere que o HC teria propriedades osteo-indutoras (Mitchell & Shankwalker, 1958).

A técnica clássica de apexificação com HC consiste na aplicação sucessiva do medicamento no interior do canal com um duplo objectivo: por um lado, continuar o processo de desinfecção iniciado normalmente pela utilização de soluções irrigantes como o hipoclorito de sódio (NaOCl), clorhexidina (CHX) ou ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA); por outro lado, induzir a formação de uma barreira apical calcificada que permita a posterior compactação de um material de obturação (G. T J Huang, 2009; Rafter, 2005). Um vez colocado o HC, uma restauração provisória deve ser realizada por forma a evitar nova contaminação, repetindo-se o processo até que o objectivo tenha sido alcançado. Ainda que exista controvérsia em relação à frequência com que deve ser substituída a pasta de HC, parece não haver qualquer vantagem em realizar intervalos de reaplicação inferiores a três meses (Chosack, Sela, & Cleaton-Jones, 1997). Alguns autores reiteram que a substituição só deve ser realizada no cenário de aparecimento de sintomatologia ou quando radiograficamente o material aparenta ter sido absorvido (Rafter, 2005). No entanto, Abbott (1998) por seu turno, defende que as radiografias não são um método fidedigno e que a altura ideal para substituir o HC depende da fase do tratamento e do diâmetro do forâmen apical, algo que deve ser avaliado em cada situação específica pelo clínico, ao longo do processo de apexificação.

Está descrito que factores como a idade, a presença de sintomas ou de radiotransparências apicais, podem ter impacto no tempo necessário para a obtenção de uma barreira apical mineralizada (G. T J Huang, 2009). Ainda assim, estudos demonstraram que o tempo necessário para o tratamento estar completo podia estender-se, em média, entre os 5 e os 20 meses (Rafter, 2005).

Apesar de se ter estabelecido como uma técnica eficaz e largamente usada, a apexificação com HC apresenta algumas contrapartidas e limitações. Em primeiro lugar, o tempo necessário para completar o processo é altamente variável, normalmente elevado e frequentemente maior que um ano, necessitando de um grande número de consultas, algo que pode naturalmente afectar a necessária cooperação do paciente ou dos seus progenitores, e conseqüentemente, o resultado do tratamento (G. T J Huang, 2009; Jeeruphan et al., 2012; Lin et al., 2016). Por outro lado, existe alguma imprevisibilidade quanto à barreira apical formada, que geralmente apresenta uma natureza porosa (Rafter, 2005). Mais ainda, a continuada e duradoura aplicação de HC

demonstrou ter efeitos significativamente negativos nas propriedades mecânicas da dentina, resultando numa fragilização da estrutura radicular e num aumento da susceptibilidade à fractura, principalmente a nível cervical (Jens Ove Andreasen et al., 2002). As desvantagens inerentes à utilização deste medicamento conduziram a uma procura de métodos e materiais alternativos que pudessem superar as suas limitações, algo que culminou com a sugestão da aplicação de MTA como barreira apical artificial, por Torabinejad e Chivian, em 1999 (Chala et al., 2011).

#### **2.4.1.3 – Apexificação com MTA**

O MTA é um material que consiste numa mistura de cimento de Portland com óxido de bismuto, silicatos e aluminato tricálcico. Na procura de alternativas ao HC, a partir do final da década de 90, este novo material começa a assumir especial importância dada a sua polivalência de aplicações. Além de se ter assumido como uma notável alternativa para apexificação, outros procedimentos como as protecções pulpares, pulpotomias, tratamento de perfurações e até mesmo a obturação canal, podem ser realizadas com recurso ao MTA (M Torabinejad & Chivian, 1999).

Uma das grandes diferenças na apexificação com este material prende-se com o facto de, neste caso, não haver uma tentativa duradoura de obter um encerramento radicular apical, como com o HC, mas sim a criação de um *stop* apical artificial imediato, que permita a posterior compactação do material obturador (Morse, O'Larnic, & Yesilsoy, 1990).

O MTA apresenta uma série de características que favorecem a sua utilização. A sua baixa solubilidade confere-lhe estabilidade e uma excelente capacidade de selamento, contribuindo para um menor grau de microinfiltração bacteriana (Parirokh & Torabinejad, 2010). Apresenta ainda uma boa biocompatibilidade e uma radiopacidade ligeiramente superior à da dentina, bem como actividade antimicrobiana que se sugere estar associada ao seu elevado pH (12,5 após tomar presa), característica em que se assemelha ao HC (Rafter, 2005). Uma das principais características de um material bioactivo, como é o MTA, é capacidade de formar na sua superfície uma

camada semelhante à apatite quando contacta com fluídos biológicos *in vivo* (Parirokh & Torabinejad, 2010). Experiências levadas a cabo por Shabahang et al., (1999) em cães compararam a eficácia da proteína osteogénica-1 e MTA, com a do HC, no que dizia respeito à formação de tecido mineralizado em dentes imaturos infectados. As conclusões demonstraram que o material capaz de produzir tecido duro apical de maior consistência, associado a um menor grau de inflamação, era precisamente, o MTA (Shabahang et al., 1999; M Torabinejad & Chivian, 1999).

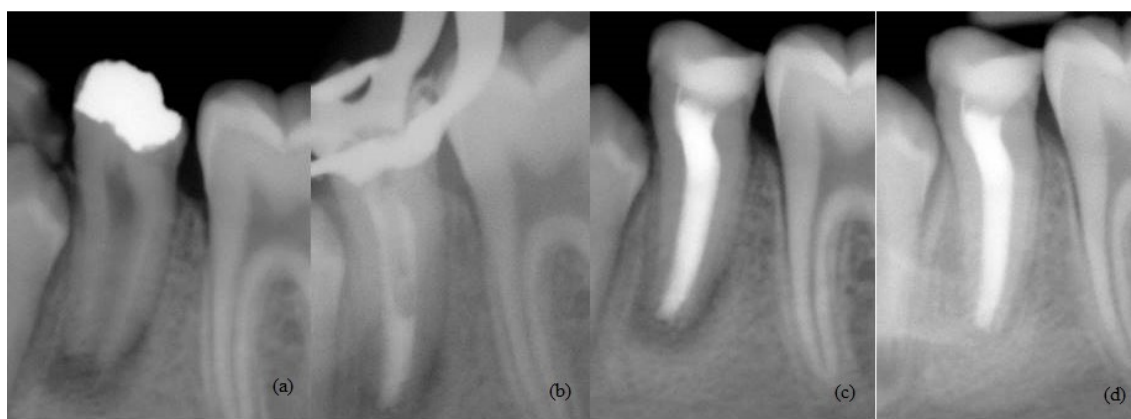
Estudos de revisão sistemática que procuraram fazer uma comparação entre a eficácia do HC e do MTA na apexificação de dentes imaturos, apresentaram resultados consensuais. Ambos concluíram que ambos os materiais são alternativas terapêuticas válidas, com taxas de sucesso semelhantes na formação de uma barreira dura apical, apesar das suas diferentes formas de actuação (Chala et al., 2011; Lin et al., 2016). No entanto, no que diz respeito ao tempo necessário para atingir a criação dessa mesma barreira, o MTA demonstrou ser significativamente mais rápido. Sabendo que uma das principais causas do fracasso com HC reside, efectivamente, no factor tempo, que muito influencia a cooperação dos pacientes, este facto assume especial significância (Lin et al., 2016). O mesmo autor sugere ainda, nas conclusões do seu trabalho, que a diminuição do tempo de tratamento e do número de consultas, pode traduzir-se uma maior taxa de sucesso clínico em resultado do aumento da cooperação dos pacientes para concluir o tratamento.

Na verdade, pode considerar-se que uma das maiores vantagens do MTA é a introdução da *one-visit apexification protocol* ou apexificação em sessão única, definida como “a condensação não cirúrgica de um material biocompatível no limite apical de um canal radicular” por Morse et al., (1990). Além dos resultados mais preditivos quanto à formação da barreira apical, e do claro encurtamento do tempo de tratamento, também a redução da necessidade e do tempo em boca de restaurações provisórias que esta técnica permite, se assume como uma grande mais-valia, dado o seu limitado “prazo de validade”, como alerta Abbott (1998) (Steinig, Regan, & Gutmann, 2003). A falha da restauração provisória pode levar à reinfecção do sistema de canais radiculares e resultar no prolongamento ou até mesmo na falha da apexificação (Hargreaves & Berman, 2016). Destaca-se ainda outro benefício de um protocolo mais rápido, com colocação imediata do tampão apical de MTA após a desinfecção e conformação do

canal, que reside na possibilidade de colocar precocemente uma restauração ou núcleo aderido, o que permitirá reduzir o potencial de fractura dos dentes imaturos frágeis, submetidos a apexificação (Steinig et al., 2003).

Todavia, e apesar de se assumir como um alternativa válida e vantajosa face ao HC, existe no MTA uma série de desvantagens de que são exemplo o seu elevado custo, o potencial de induzir alteração de cor na peça dentária (principalmente o MTA cinzento), a dificuldade de manuseamento ou o longo período de tempo que necessita para tomar presa (Parirokh & Torabinejad, 2010).

Na figura 5, podemos observar um caso clínico de apexificação com aplicação de MTA como barreira apical imediata e posterior obturação do canal.



**Figura 5 – Caso clínico de apexificação com MTA de um pré-molar imaturo necrosado com periodontite apical**

Fonte: Cortesia do Dr. Luís Caetano

(a), Rx pré-operatório evidenciando um ápex imaturo e periodontite apical; (b), aplicação de uma barreira de MTA no ápex imaturo; (c), Obturação do restante canal radicular com ; (d) Rx do *follow-up* a 2 meses demonstrando a resolução da patologia apical

Efectivamente, ainda que tenha havido alguma evolução em direcção a um melhor resultado clínico, continuam a existir grandes limitações na abordagem a dentes imaturos necróticos através de procedimentos de apexificação. É importante notar que, tanto o HC como o MTA, não permitem qualquer êxito no que diz respeito à promoção do fortalecimento e contínuo desenvolvimento radicular, quer em comprimento, quer em espessura, permanecendo as suas paredes finas e frágeis (Jeeruphan et al., 2012). Ainda que seja eficaz na resolução da patologia apical, a apexificação não é uma

alternativa válida para o objectivo de fomentar o desenvolvimento fisiológico da raiz nem para o restabelecimento da função pulpar, objectivos traçados como ideias para dentes permanentes imaturos com necrose pulpar (Hargreaves et al., 2013).

Desta forma, fica notória a necessidade de uma abordagem clínica que permita alcançar os resultados pretendidos neste tipo de situações, tendo os conceitos recentes inseridos no contexto da terapia endodôntica regenerativa, vindo a demonstrar resultados promissores, podendo eventualmente, relegar a apexificação para um procedimento de segundo plano.

## **2.5 – Revascularização: uma alternativa para dentes imaturos necrosados**

### **2.5.1 – Evolução do conceito e bases biológicas**

Revascularização é o termo mais usado para descrever aquele que é um dos mais entusiasmantes desenvolvimentos do mundo da endodontia. A endodontia regenerativa inclui os *“procedimentos biologicamente guiados que têm como objectivo o restabelecimento fisiológico de estruturas dentárias danificadas, incluindo dentina e estruturas radiculares, bem como células do complexo pulpo-dentinário”*. (American Association of Endodontics, 2013)

Os primórdios deste conceito remetem para os anos 60, quando Nygaard Ostby demonstrou nos seus estudos, que era possível o aparecimento de novo tecido vascularizado no terço apical de dentes necrosados com lesões periapicais. A sua tese consistia em que a formação de um coágulo sanguíneo, conseguido através do trespasse apical de uma lima endodôntica num canal radicular devidamente desinfectado, poderia ser a base para o estabelecimento de uma nova rede vascular promotora de crescimento tecidual no terço apical do canal radicular (Ostby, 1961). Apesar da relevância das suas descobertas, foi pouco o impacto provocado na prática endodôntica dessa época.

Durante os anos 80 e 90, houve evidência em alguns estudos, de continuação do desenvolvimento radicular com deposição de novo tecido mineralizado em dentes

reimplantados após acidentes traumáticos de avulsão, tendo-se verificado que a resultante polpa avascular servia de matriz sobre a qual cresciam novos vasos sanguíneos e tecidos provenientes da região periapical. Os mesmos autores notaram também alguns factores preditivos do sucesso, como um tempo extra-oral menor que 45 minutos ou um calibre apical maior que 1,1mm (quanto maior fosse o forâmen apical, maior seria a possibilidade de revascularização e crescimento de novo tecido) (Kling et al., 1986).

Já em 2001, Iwaya publica um caso em que um segundo pré-molar inferior imaturo, associado a formação fistulosa, é tratado recorrendo apenas a uma irrigação abundante da porção coronal do canal, sem qualquer tipo de limpeza mecânica, seguido da aplicação de dois agentes antibióticos intracanales (metronidazol e ciprofloxacina). O autor justifica a sua abordagem pela suspeita de presença de tecido pulpar vital no terço apical do canal que, teoricamente, poderia ainda proliferar coronalmente bem como promover continua formação radicular. Aproximadamente 30 meses após o procedimento, a radiografia revelou maturação completa da raiz com encerramento apical, bem como o aumento da espessura das paredes canales (Iwaya et al., 2001).

Mais tarde, baseando-se nas provas de que a regeneração de uma polpa necrótica em dentes imaturos poderia acontecer após episódios de avulsão, Banchs & Trope (2004) supuseram que, sempre que fosse possível criar um ambiente com condições semelhantes àquelas que apresentavam os dentes avulsionados reimplantados - uma polpa necrótica, mas não infectada, que servisse de matriz ao novo crescimento tecidual, associada a uma raiz curta com ápex aberto - a regeneração deveria também ocorrer. Neste contexto, reportaram o tratamento de um pré-molar inferior imaturo necrosado, com sinais radiográficos de periodontite apical e presença de fístula, apostando num protocolo de irrigação intenso (NaOCl e CHX), sem qualquer instrumentação mecânica, seguido da colocação de uma mistura antibiótica, tal como Iwaya (2001) houvera feito anteriormente, a fim de conseguir a pretendida desinfecção do canal radicular. Em seguida, remetendo às descobertas de Ostby (1961), produziram um coágulo sanguíneo até um nível ligeiramente inferior à JAC, selaram-no com MTA, e restauraram coronalmente com resina aderida. Segundo os autores, os resultados vieram demonstrar aquilo que muitos pensavam ser impossível: a regeneração do tecido pulpar de um dente necrosado, infectado e com periodontite apical. Na verdade,

verificou-se não só a cura da lesão apical como o fortalecimento das paredes dentinárias e um desenvolvimento apical da raiz semelhante aos dentes contra-laterais, no *follow-up* a 24 meses (Banchs & Trope, 2004).

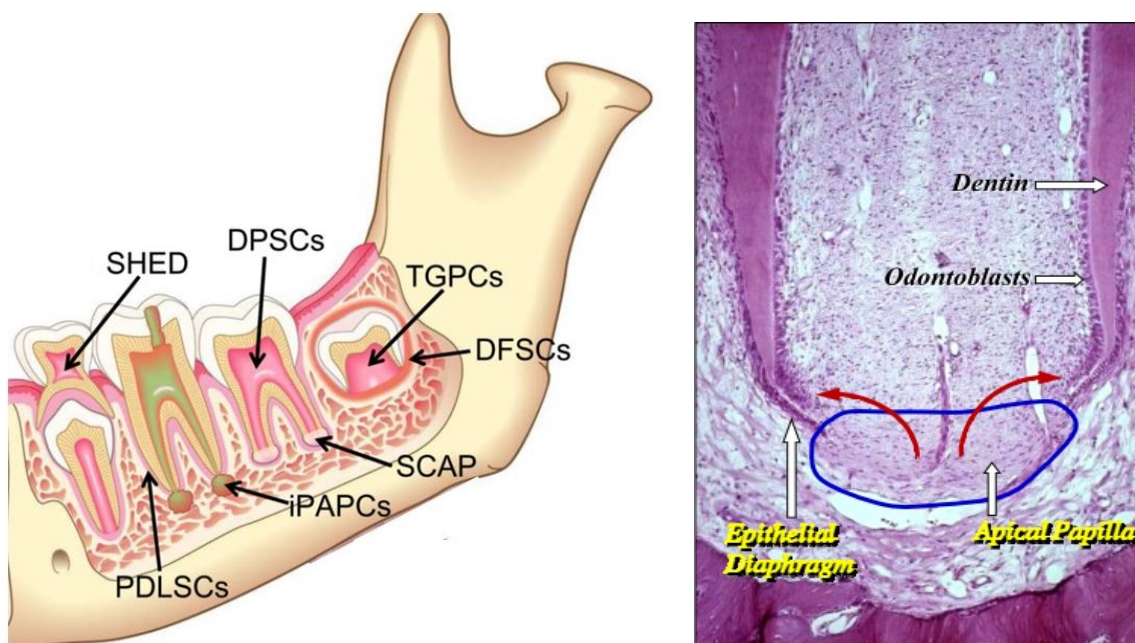
Alguns anos depois, em 2006, outros autores reportaram mais quatro casos de pré-molares em situação clínica semelhante às anteriores, tratados também com uma abordagem conservadora sem recorrer à instrumentação mecânica. Em todos os dentes se verificou a maturação radicular dos ápex, num período entre 7 meses e 5 anos após início do tratamento. Denominaram o procedimento de “apexogênese” - no sentido em que foi possível a gênese do ápex, defendendo que os resultados clínicos permitiam suportar uma “mudança de paradigma” quanto à abordagem de dentes imaturos necrosados, com uma abordagem mais conservadora e com vista à criação de um ambiente favorável à regeneração dos tecidos (Chueh & Huang, 2006).

Algumas das questões que se levantam quando observamos fenómenos regenerativos, dirigem-se para o tipo de tecido que é, efectivamente, formado e para as células que estão na sua origem. Do estudo da odontogénese, sabemos que a formação radicular é da responsabilidade da HERS, uma camada bicelular que, à medida que prolifera em profundidade, estimula e induz a diferenciação de células tronco mesenquimais periféricas em odontoblastos responsáveis pela deposição da dentina primária radicular (Gomez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009; Nanci, 2013).

As células tronco, também denominadas células estaminais, aparentam desempenhar um papel preponderante na biologia da regeneração tecidular. Estas caracterizam-se por apresentar 2 propriedades marcantes: em primeiro lugar, têm capacidade de se auto-renovarem, em segundo, quando se multiplicam, originam células filhas que se mantêm indiferenciadas (estaminais) e outras que se diferenciam em células especializadas. Assim, a sua linhagem totipotente vai permanecendo ao longo das gerações celulares (Sonoyama et al., 2008).

O primeiro tipo de células estaminais dentárias foi isolado a partir da polpa de terceiros molares imaturos e foi denominado de células estaminais da polpa dentária. Através da sua implantação subcutânea em ratos imuno-comprometidos, verificou-se que tinham a capacidade de se diferenciar em odontoblastos e formar um tecido

semelhante ao complexo pulpo-dentinário. Além das DPSC, outras células tronco mesenquimais (MSC) foram sendo isoladas a partir de localizações como o ligamento periodontal (PDLSC) ou de dentes decíduos exfoliados (SHED) (figura 6) (Gronthos et al., 2000). Descobertas mais recentes, permitiram identificar um outro tipo de células estaminais mesenquimatosas, desta feita provenientes da papila apical de dentes imaturos. A papila apical não é mais do que a porção mais apical da papila dentária, região celular que no processo embriológico é responsável pela formação do complexo dentino-pulpar, e que em dentes imaturos se encontra abaixo do diafragma epitelial (futuro forâmen apical), com uma união relativamente laxa (figuras 7 e 8) (George T J Huang et al., 2008). As células estaminais da papila apical (SCAP) demonstraram características um pouco diferentes das DPSC. A evidência indica que esta nova população celular não só possui a capacidade de se diferenciar em células dentinogênicas (odontoblastos), como demonstrou ter uma capacidade de regeneração tecidual significativamente superior às DPSC (Sonoyama et al., 2006).



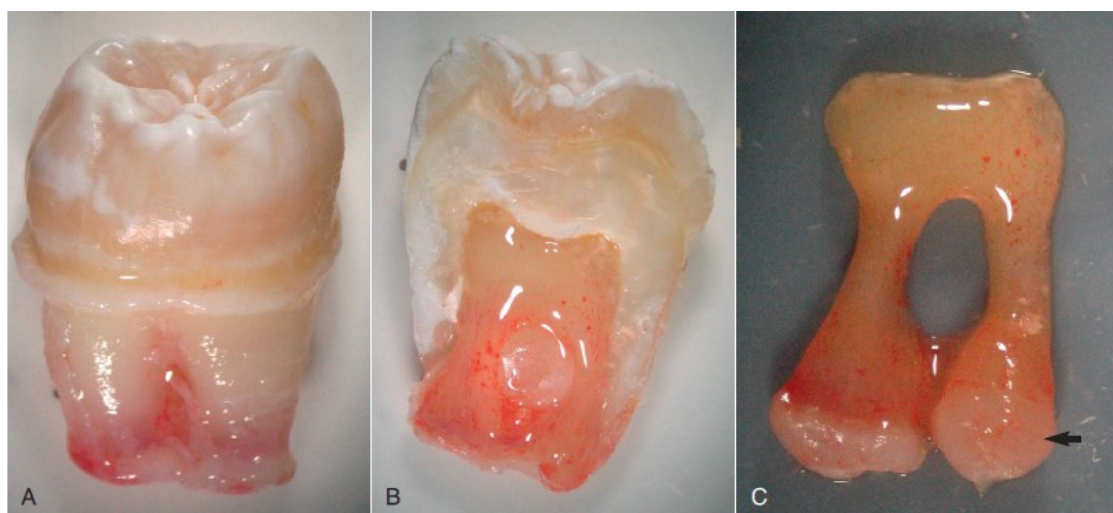
**Figura 6 (esquerda) – Ilustração esquemática das potenciais fontes de células estaminais no ambiente oral.**

Fonte: Adaptado de Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3), 30–43.

**Figura 7 (direita) – Imagem histológica com esquema da provável localização da fonte celular para o desenvolvimento da dentina radicular (SCAP).**

Fonte: Sonoyama, W., Liu, Y., Yamaza, T., Tuan, R. S., Wang, S., Shi, S., & Huang, G. T. J. (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: A pilot study. *Journal of Endodontics*, 34(2), 166–171.

Para entender até que ponto esta nova e potente fonte de células estaminais apicais estaria envolvida directamente nos mecanismos fisiológicos de desenvolvimento radicular, foi realizado um estudo em que se procedeu à remoção cirúrgica da papila apical em dentes jovens, ainda imaturos, verificando-se que o seu desenvolvimento radicular estagnava a partir desse momento, ao contrário daqueles que mantinham a sua papila apical íntegra, que continuavam o seu normal desenvolvimento. A partir desta descoberta, especulou-se que as SCAP, e não as DPSC, seriam a principal fonte de odontoblastos para a formação radicular (Sonoyama et al., 2008). Talvez por esta razão, Huang et al, (2008), se tenham referido à papila apical como o “tesouro escondido” para a regeneração dos tecidos pulpo-dentinários.



**Figura 8 – Dente permanente imaturo dissecado e localização da papila apical (seta).**

Fonte: Hargreaves, K., & Berman, L. (2016). *Cohen's Pathways of the Pulp* (11th ed.). Elsevier Inc

Note-se que é uma região que facilmente é lacerada no momento do estímulo da hemorragia, promovendo a entrada das suas células para o interior do canal radicular.

O conhecimento relativo às células estaminais mesenquimatosas provenientes da papila apical e ao seu potencial de diferenciação, veio de certa forma elucidar os fenómenos regenerativos verificados nos casos apresentados por Banchs & Trope (2004), Iwaya (2001), entre outros. Efectivamente, apesar destes autores terem designado por “revascularização” o fenómeno verificado, na verdade aquilo que sucedeu foi uma formação e regeneração fisiológica de tecidos, promovida pelo potencial diferenciador das SCAP (George T J Huang et al., 2008a). Considerando que revascularização, no sentido lato do termo, se define como a restauração da vascularização de um tecido ou órgão (Hargreaves & Berman, 2016), entende-se que a

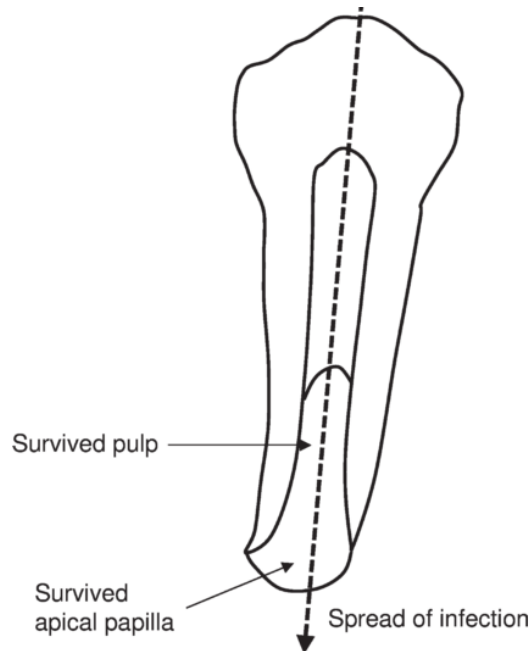
atribuição desse nome ao fenómeno regenerativo seja altamente debatível (Wigler et al., 2013).

Enquanto alguns autores adoptaram o termo sem questionar, George T J Huang & Lin (2008), numa carta ao editor do *Journal of Endodontics*, sugeriram que ele não era compatível com aquilo que verdadeiramente se pretendia com os procedimentos regenerativos ou seja, o reparo dos tecidos com regeneração do complexo dentino-pulpar e conseqüentemente maturação radicular, e não apenas a revascularização do espaço canal. Fizeram notar que, apesar do aporte vascular ser um requerimento crítico para a manutenção da vitalidade de qualquer tecido ou órgão, o termo “*induced or guided tissue generation and regeneration*” seria talvez mais apropriado para descrever o processo. Mais recentemente, outros autores sugeriram ainda o termo “revitalização” como sendo a terminologia ideal. Não existem até aos dias de hoje, termos com aceitação universal para descrever este tipo de procedimentos, no entanto, espera-se que a AAE decrete, brevemente, a terminologia adoptar (Wigler et al., 2013).

Iwaya (2001) no seu caso clínico, verificou que ao introduzir uma lima no interior do canal de um dente com periodontite apical e fistula associada, o paciente apresentava sensibilidade dolorosa. Este facto contrasta, naturalmente, com o carácter necrótico que geralmente se atribui aos dentes que apresentam lesões apicais associadas e ausência de resposta aos testes de sensibilidade (George T J Huang, 2008a). No entanto, está demonstrado que pode existir tecido vital no espaço pulpar, mesmo em dentes sujeitos a infecção bacteriana com patologia apical já instaurada ou após situações traumáticas. Por esta razão, conclui-se que nem a ausência de resposta aos testes de sensibilidade pulpar nem mesmo a presença de imagens radiotransparentes apicais, podem ser factores determinantes da existência de tecidos vitais no interior do sistema de canais ou na região apical (George T J Huang, 2008b).

Nesta linha de pensamento, Iwaya (2001) propôs que quando existe uma comunicação suficientemente larga e ampla entre o espaço pulpar e os tecidos apicais, é de supor que a infecção pode propagar-se além do canal radicular, deixando remanescentes de polpa, HERS, papila apical, e suas respectivas células estaminais, com vitalidade (figura 9). Desta forma, tanto as SCAP como as DPSC que sobreviveram à infecção, poderão ainda, sob condições favoráveis, ser “activadas” por forma a

permitir a regeneração da polpa e a continuação do desenvolvimento radicular com encerramento apical (George T J Huang et al., 2008)



**Figura 9 – Trajecto hipotético da infecção em dentes permanentes imaturos, alcançando os tecidos periradiculares e deixando remanescentes vitais de polpa e papila apical.**

Fonte: Huang, G. T. J., Sonoyama, W., Liu, Y., Liu, H., Wang, S., & Shi, S. (2008). The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *Journal of Endodontics*, 34(6), 645–651. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2008.03.001>

A sobrevivência das células da papila apical à necrose pulpar, é provavelmente resultado da sua proximidade aos tecidos periapicais que lhe permite beneficiar de um sistema de circulação colateral (Sonoyama et al., 2008; Wigler et al., 2013). Ainda assim, Huang et al., (2008b), defendem que quanto mais tempo durar a infecção num dente imaturo, menor será a probabilidade de que as células estaminais necessárias para os processos regenerativos se mantenham vivas. Por outro lado, consideram que o tempo permite uma penetração bacteriana mais profunda nos túbulos dentinários, o que torna a desinfecção um objectivo mais difícil de obter.

## **2.5.2 – Protocolo**

Pelo facto de se tratar de um procedimento relativamente recente, não existe ainda evidência que permita criar protocolos padronizados que guiem o Endodontista no sentido de obter o melhor resultado clínico possível. A posição assumida pela AAE sobre a temática da endodontia regenerativa, defende que as suas recomendações devem servir como referência para os clínicos desenvolverem as suas técnicas para procedimentos regenerativos e são baseadas na melhor evidência existente até à presente data (AAE, 2013).

Como já foi referido anteriormente, revascularização é o nome que se dá ao procedimento que visa restabelecer a vitalidade num dente não vital, permitindo o reparo e/ou regeneração dos tecidos. O princípio deste procedimento é alicerçado no ideal de que, se for criado um ambiente devidamente estéril que sirva de matriz para o crescimento de novas populações celulares, é possível restabelecer a vitalidade pulpar de um dente necrosado, com ou sem patologia periapical (Shah et al., 2008).

### **2.5.2.1 – Selecção do caso**

A correcta selecção do caso sobre o qual se vai aplicar um procedimento é um passo inicial e fulcral em qualquer protocolo. Neste caso específico, realizar um tratamento regenerativo, sabendo que provavelmente não vai ter sucesso, é apenas prolongar o sofrimento do paciente e deve ser evitado a todo o custo. É necessário que o clínico tenha a capacidade de assegurar que o procedimento regenerativo seja aplicado de forma apropriada, em casos que têm maior probabilidade de ter resultados benéficos para o paciente (Garcia-Godoy & Murray, 2012). Assim, é importante a realização de uma avaliação que deve incluir o estadio de desenvolvimento radicular, a história do processo infeccioso, bem como a restaurabilidade do dente (Wigler et al., 2013).

Segundo as últimas recomendações da AAE, qualquer dente permanente, que apresente uma polpa necrótica e um incompleto desenvolvimento radicular, com ou sem

periodontite apical, e cujo espaço pulpar não seja necessário para a colocação de um poste com vista à restauração final, é um candidato passível à aplicação de um procedimento regenerativo. Além de tudo isto, é também de vital importância a cooperação do paciente tendo em conta o número de consultas que podem ser necessárias, bem como a ausência de alergias conhecidas a qualquer dos medicamentos e antibióticos necessários à realização do procedimento (AAE, 2015a).

No que ao grau de desenvolvimento radicular diz respeito, a denominação de “ápex imaturo” pode ser bastante abstracta. Um aspecto crítico no processo de revascularização é precisamente o calibre do forâmen apical, dada a sua estrita relação com o aporte sanguíneo que entra no canal radicular. Quanto mais pequeno for o forâmen apical, maior a possibilidade de haver limitação do fluxo e portanto menor será a tendência à revascularização do dente e conseqüente regeneração dos tecidos (Garcia-Godoy & Murray, 2012). Um estudo levado a cabo em dentes imaturos traumatizados verificou que aqueles que tinham uma abertura apical maior ou igual a 1,1mm, apresentavam resultados mais peditivos e portanto seriam melhores candidatos para os procedimentos regenerativos (Kling et al., 1986).

Apesar da variabilidade individual da erupção dentária, a idade é também um factor a considerar. Na generalidade dos casos de revascularização documentados, os pacientes apresentavam idades entre os 8 e os 16 anos (Banchs & Trope, 2004; Chueh & Huang, 2006; Iwaya et al., 2001; Ostby, 1961; Wigler et al., 2013). Sabendo que o desenvolvimento radicular pode prolongar-se para além de dois anos após a erupção do dente, e sendo que a evidência quanto a este assunto é ainda limitada, sugere-se que esse seja, precisamente, o intervalo ideal para tentar a revascularização. A realização deste procedimento na dentição decidua não deve ser efectuada, dado o risco inerente de afectar a correcta erupção da dentição secundária (Garcia-Godoy & Murray, 2012).

### **2.5.2.2 – Consentimento Informado**

O consentimento informado é uma ferramenta de elevada importância em qualquer procedimento médico, especialmente naqueles cuja evidência ainda é algo

limitada. Devem dar-se a conhecer ao paciente os benefícios, riscos e alternativas terapêuticas, para que este possa realizar uma decisão informada (Hargreaves & Berman, 2016).

No caso da revascularização, o paciente ou o seu guardião legal, deve ser informado da necessidade de pelo menos duas consultas para completar o procedimento clínico, já que é necessária a aplicação de medicamentos com vista à desinfecção do sistema de canais. A informação da possível necessidade de utilização de agentes antibióticos deve também ser veiculada ao paciente, tendo especial atenção para as possíveis alergias que possam existir a estes medicamentos. Riscos, como a alteração de cor resultante de alguns materiais utilizados, bem como a possibilidade de existir dor e desconforto associado ao procedimento, devem também ser explicados. Por fim, e não menos importante, o paciente deve estar consciente da possibilidade de ausência de resposta ao tratamento proposto, e das alternativas que dispõe para o caso de tal se verificar. Neste caso, a apexificação é, como já vimos, uma alternativa válida para dentes imaturos necrosados, bem como a possibilidade de extracção dentária ou até mesmo, de não efectuar qualquer tratamento (AAE, 2015a).

### **2.5.2.3 – Primeira consulta**

Após avaliação da evidência apresentada, apesar da grande variedade de protocolos utilizados, podemos realçar três princípios base para todos os casos de regeneração tecidular que foram apresentados pelos autores (Law, 2013):

1. Erradicação bacteriana do canal radicular
2. Criação de uma matriz para o crescimento de novo tecido
3. Prevenção da reinfecção criando um selamento eficaz

O protocolo clínico deve iniciar-se com a aplicação de um anestésico local, seguido de um isolamento absoluto com dique de borracha. Continuamente, um acesso em linha recta ao canal radicular deve ser obtido por forma a permitir a eliminação do tecido necrótico da câmara pulpar após irrigação inicial (Wigler et al., 2013).

Como vimos, o primeiro alicerce de qualquer procedimento regenerativo é a obtenção de um ambiente devidamente estéril. Aquando da escolha da solução irrigante a utilizar para a desinfecção de um dente que vai ser sujeito a um procedimento regenerativo, é importante encontrar um equilíbrio entre a necessidade de eliminar bactérias e a necessidade de manter a vitalidade das células estaminais. Além disso, estando perante dentes com ápex aberto, todos os cuidados relativos à prevenção da extrusão do irrigante devem ser tomados, nomeadamente com a utilização de agulhas de saída lateral, (Law, 2013) ou de uma técnica de irrigação com pressão negativa (da Silva et al., 2010).

A substância desinfectante e irrigante com maior utilização à escala mundial é o NaOCl (Clarkson & Moule, 1998). Apesar de apresentar uma actividade antibacteriana eficaz, com capacidade de dissolver o tecido necrótico e poder ser utilizado em concentrações variadas, não é uma substância isenta de perigos. Sabe-se que a sua capacidade de dissolução de matéria orgânica está dependente da sua concentração (Haapasalo, Shen, Qian, & Gao, 2014) e que as concentrações mais altas podem ser tóxicas para os tecidos apicais (Stojicic, Zivkovic, Qian, Zhang, & Haapasalo, 2010). A sua potencial citotoxicidade para as SCAP está demonstrada e por essa razão, a AAE aconselha a utilização de baixas concentrações de NaOCl (20mL/canal a 1,25%, durante 5 minutos), já que a sobrevivência dessas células é vital para o sucesso da regeneração.

É também defendido que, para além do seu efeito directo sobre as células, o NaOCl pode prevenir a sua adesão à superfície do canal, processo necessário à regeneração tecidular (Ring, Murray, Namerow, Kuttler, & Garcia-Godoy, 2008). Autores alertaram também que a agulha de irrigação não deve estender-se no canal radicular até mais que 2 mm antes do ápex, pelo facto de se ter demonstrado que, quando a seringa é comprimida, a solução apenas progride 1 milímetro para além da ponta da agulha (Wigler et al., 2013).

Um outro agente irrigante com propriedades antibacterianas, como é a CHX, demonstrou também citotoxicidade para com as células estaminais, pelo que a sua utilização não é recomendada (Trevino et al., 2011).

Em procedimentos endodônticos convencionais, a desinfecção mais eficaz de uma canal radicular infectado passaria pela irrigação química associada a uma instrumentação mecânica que permitisse, não só a eliminação de remanescentes de tecido infectado como a conformação ideal do canal para a acção dos irrigantes e uma correcta obturação (Iwaya et al., 2001). No entanto, em nenhum dos casos apresentados, nem mesmo nas recomendações da AAE, é mencionada a preparação mecânica do canal. Enquanto Bachs & Trope (2004) defenderam que a instrumentação mecânica iria contribuir para um acentuar da fragilidade das paredes radiculares extremamente finas, Iwaya (2001) reiterou que, dada a necessidade de preservar tecidos vitais, o canal não deveria ser instrumentado mecanicamente, ficando a desinfecção dependente apenas da irrigação e da aplicação de medicação intracanal (Banchs & Trope, 2004; Iwaya et al., 2001).

Após uma desinfecção inicial do canal através da solução irrigante, as recomendações vão no sentido de se secar cuidadosamente o canal, com recurso a cones de papel estéreis. Uma vez seco, deve ser escolhida a medicação intracanal a aplicar com vista à continuação do processo de desinfecção (AAE, 2015a; Wigler et al., 2013).

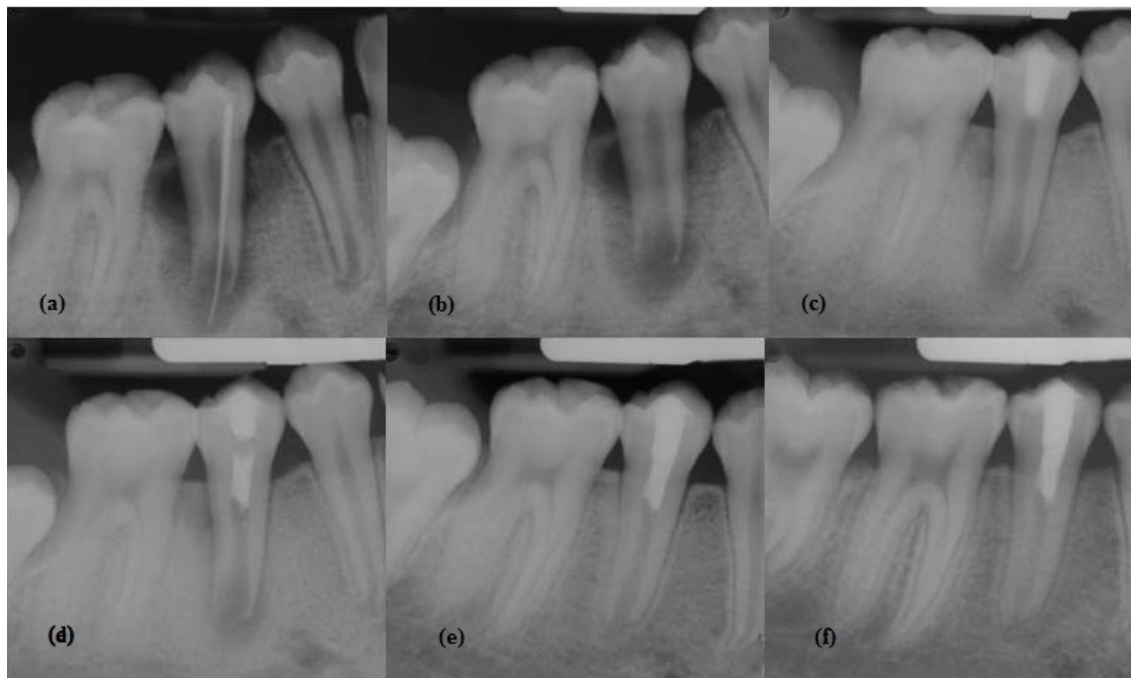
Existem dois tipos de medicação intracanal recomendados e possíveis de utilizar no protocolo de revascularização de um dente imaturo necrosado: medicação antibiótica e hidróxido de cálcio.

#### **2.5.2.3.1 – Medicação antibiótica**

A composição multibacteriana complexa das infecções endodônticas dificilmente permitiria uma eliminação eficaz com recurso a apenas um antibiótico, por maior que fosse o seu espectro (Hoshino et al., 1996; Windley III, Teixeira, Levin, Sigurdsson, & Trope, 2005). Em 1996, Hoshino et al., estudaram a capacidade antibacteriana de uma mistura de três antibióticos para eliminar a flora complexa retirada de canais radiculares infectados. Os seus experimentos *in vitro* demonstraram que a mistura de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina, era claramente eficiente na erradicação bacteriana da dentina de canais radiculares infectados, ainda que cada um

deles, individualmente, não tivesse sido capaz de alcançar esse objectivo. Assim, conclui que a aplicação tópica desta mistura seria eficaz na esterilização de canais radiculares infectados e na consequente cura dos tecidos periradiculares. Mais tarde, Windley et al., (2005) vieram confirmar as conclusões de Hoshino, demonstrando a eficácia da referida mistura *in vivo*, com elevadas taxas de sucesso, algo que Banchs & Trope (2004) haviam também verificado após o sucesso que tiveram com a mesma mistura no seu caso de revascularização (figura 10).

A mistura antibiótica de Hoshino, também denominada como “pasta de Hoshino” (Garcia-Godoy & Murray, 2012) ou “pasta tri-antibiótica” (PTA) (Law, 2013), consiste na mistura em partes iguais dos 3 antibióticos (proporção 1:1:1) com soro fisiológico, até obter uma consistência pastosa. O objectivo é a obtenção de uma mistura de concentração final ligeira - 0,1 mg/ml conforme aconselhado pela AAE – por forma a evitar quaisquer efeitos adversos sistémicos, como já tinha advertido Hoshino (AAE, 2015a). Foi também demonstrado que, apesar da sua biocompatibilidade, elevadas concentrações de referida mistura representavam efeitos prejudiciais na sobrevivência das células estaminais, sugerindo os autores que seria prudente a utilização de misturas mais diluídas, que pudessem manter o efeito bactericida mas minimizando os efeitos sobre as SCAP (Ruparel, Teixeira, Ferraz, & Diogenes, 2012).



**Figura 10 – Caso clínico de revascularização de um pré-molar inferior imaturo com periodontite apical e fistula utilizando como medicação intracanal PTA**

Fonte: Adaptado de Banchs, F., & Trope, M. (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis. *International Endodontic Journal*, 30(4), 321–331.

(a), Fistulografia com cone de gutta percha; (b), Rx pré-operatório demonstrando o ápex aberto e a extensa lesão apical; (c), Rx 26 dias após aplicação da PTA demonstrando sinais de cicatrização apical; (d), Rx de confirmação da colocação do MTA 3mm abaixo da JAC, selando o coágulo, e restauração provisória com Cavit; (e), Rx a 6 meses demonstrando a cicatrização completa dos tecidos periodontais e os primeiros sinais de maturação radicular; (f), Rx a 18 meses demonstrando o desenvolvimento radicular praticamente completo, semelhante ao do dente contralateral.

A pasta deve ser inserida no canal utilizando um lentulo ou com uma seringa aplicadora, e uma vez dentro do canal, condensada apicalmente, até uma distância de 1 mm do ápex, região onde potencialmente se encontram as SCAP (Wigler et al., 2013).

Além da possibilidade de influir negativamente nas células estaminais, outras desvantagens estão descritas da utilização da PTA. A possibilidade de provocar alterações na coloração do dente foi verificada em vários casos e atribuída à presença da minociclina, um derivado do grupo das tetraciclina (J. H. Kim, Kim, Shin, Park, & Jung, 2010). Este inconveniente tinha já sido verificado anteriormente, tendo sido comprovado *in vitro*, que a eficácia da mistura quando a minociclina é substituída por cefaclor ou amoxicilina, era semelhante à da mistura inicial proposta por Hoshino (Sato et al., 1993). Thibodeau & Trope (2007) demonstraram também clinicamente o sucesso

desta mistura “modificada”, num caso de regeneração endodôntica. Algumas técnicas foram também sugeridas, para minimizar os efeitos da minociclina, como por exemplo, proceder ao selamento dos túbulos dentinários da câmara pulpar com um agente adesivo (“*bonding agent*”), evitando qualquer contacto entre a dentina coronal e a pasta antibiótica (Reynolds, Johnson, & Cohenca, 2009), ou até mesmo reduzir o tempo de aplicação da pasta (J. H. Kim et al., 2010).

Assim, quando a estética é uma preocupação, recomenda-se ao clínico um de três opções: substituição da minociclina na pasta antibiótica, selamento da dentina coronal com agente adesivo ou utilização de hidróxido de cálcio.

Para além dos já referidos inconvenientes, existe também a possibilidade de promover resistências bacterianas aos antibióticos ou até mesmo o risco de desencadear reacções alérgicas em pacientes sensíveis (George T J Huang, 2008b). É por isso sempre importante, a realização da história clínica completa do paciente, antes de proceder a qualquer tratamento (Wigler et al., 2013).

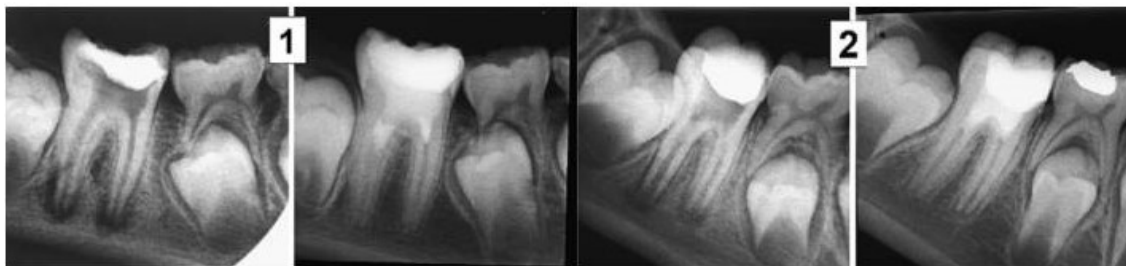
#### **2.5.2.3.2 – Hidróxido de cálcio**

A utilização de HC como medicação intracanal em dentes submetidos a revascularização tem sido altamente debatida e não existe ainda evidência consensual quanto à sua aplicabilidade para este tipo de procedimento. Apesar de, como vimos, o HC se ter assumido como um agente eficaz e largamente utilizado nos procedimentos de apexificação, os requisitos são bastante diferentes quando se pretende promover a regeneração tecidual, com continuação do desenvolvimento radicular e criação de um ápex fisiológico (Wigler et al., 2013).

Se por um lado apresenta capacidade de eliminar a infecção intra-radicular e estimular a calcificação para estabelecer um encerramento apical, (Garcia-Godoy & Murray, 2012) por outro lado, o seu elevado pH pode provocar a destruição de células vitais para a regeneração, nomeadamente a HERS e a papila apical. Além disso, o seu potencial mineralizador pode induzir uma calcificação descontrolada no espaço do canal

radicular, que impeça influxo de células e o crescimento de novo tecido com potencial regenerador (George T J Huang, 2008b). Banchs & Trope (2004) afirmaram no seu caso clínico precisamente que, “o elevado pH iria provocar a necrose do tecido em contacto directo, destruindo tecidos com o potencial de se diferenciar em nova polpa”.

Em contraste com as anteriores considerações, Cehreli, Isbitiren, et al., (2011) apresentaram uma série de 6 casos de revascularização, todos tratados aplicando HC no terço coronal do canal como medicação intracanal, após irrigação inicial com NaOCl. Nos resultados, todos os dentes demonstraram cura das lesões apicais, ausência de sintomatologia, aumento da espessura das paredes radiculares e continuação do desenvolvimento apical da raiz (figura 11). Concluíram portanto que, a utilização de HC no terço coronal do canal radicular era uma alternativa viável ao tratamento convencional de apexificação (Cehreli, Isbitiren, Sara & Erbas, 2011). As experiências de Bose et al., (2009) haviam já demonstrado que a posição a que era colocado o HC tinha influência no resultado obtido. Efectivamente, a aplicação restrita à metade coronal do canal radicular, produzia resultados significativamente melhores do que quando este era aplicado numa posição mais apical (Bose, Nummikoski, & Hargreaves, 2009).



**Figura 11 – Casos clínicos de revascularização de molares com ápex imaturo e periodontite apical utilizando como medicação intracanal HC**

Fonte: Cehreli, Z. C., Isbitiren, B., Sara, S., & Erbas, G. (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: A case series. *Journal of Endodontics*, 37(9), 1327–1330. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.033>

Em ambas os casos podemos observar Rx pré-operatório (esquerda) e Rx do *follow-up* a 10 meses (direita) demonstrando resolução da patologia apical e contínuo desenvolvimento radicular.

Mais ainda, Ruparel et al., (2012) notaram nos seus estudos sobre o efeito da medicação intracanal na sobrevivência das células da papila apical que, de todos os medicamentos utilizados comumente em procedimentos regenerativos, o HC foi o

único que promoveu a sobrevivência das referidas células, em todas as suas concentrações. Talvez pela evidência existente que apontava no sentido contrário, os autores o tenham considerado uma descoberta “única” e “interessante”, sugerindo que mais investigação seria necessária para que se crie consenso quanto à utilização clínica de medicação intracanal nos procedimentos regenerativos.

Wigler et al., (2013) propõe que quando o HC é usado como medicação, a sua aplicação deve ser realizada com um aplicador tipo seringa ao invés do lentulo utilizado para colocar a PTA. Após a sua inserção, deve ser compactado suavemente até à união dos terços coronal e médio do canal radicular, posição que deve ser controlada por intermédio de raio X.

Até à data, não existe consenso quanto ao tipo de medicação mais preditivo e benéfico para os procedimentos regenerativos havendo evidência que suporta e contesta ambas as opções apresentadas. As recomendações da AAE apresentam as duas possibilidades como alternativas viáveis, sugerindo o uso do HC em situações em que pode existir sensibilidade a qualquer dos antibióticos da pasta de Hoshino (AAE, 2015a; Wigler et al., 2013).

Ainda assim, os estudos de Bose et al., (2009) procuraram também comparar a eficácia dos resultados da revascularização em termos de aumento do comprimento e da espessura das paredes radiculares quando medicados com diferentes medicamentos intracanales. Os resultados da experiência evidenciaram que os tratamentos regenerativos tanto com HC como com PTA, demonstravam sempre melhores índices de desenvolvimento vertical da raiz do que a clássica apexificação com MTA. No entanto, foi o grupo da pasta antibiótica a demonstrar melhores resultados em termos de espessamento da dentina radicular, sugerindo que embora ambos os medicamentos promovam o desenvolvimento radicular, a PTA era mais eficaz no fortalecimento das suas paredes (Bose et al., 2009).

A última etapa da primeira consulta de revascularização passa pela colocação de uma restauração provisória. Dada a vital importância de uma eficaz desinfecção canal para o sucesso de todo o procedimento, é lógico concluir que um selamento provisório eficaz, que permita a todo o custo, evitar a microinfiltração bacteriana durante o tempo

de intervalo entre as consultas, é absolutamente preponderante. Neste sentido, é aconselhada uma restauração coronal com duplo selamento, com cerca de 3 a 4 mm de espessura, constituída por uma primeira camada de *Cavit* (3M ESPE, St Paul, MN), colocado sobre uma pequena bola de algodão, seguida de um material como o ionómero de vidro, que é mais resistente ao desgaste provocado pelas forças oclusais (AAE, 2015a; Abbott, 1990; Wigler et al., 2013).

#### 2.5.2.4 - Segunda Consulta

A primeira questão que se põe em relação à segunda consulta no protocolo de revascularização prende-se com o factor tempo. Quanto tempo depois da primeira consulta deve então ser marcada nova consulta? Ou seja, qual é afinal o tempo de acção ideal para a medicação intracanal aplicada?

Também neste parâmetro a evidência é escassa e não existem, mais uma vez, normas de orientação objectivas que permitam uma conduta padrão em relação ao tempo entre consultas. O último documento da AAE referente aos procedimentos regenerativos, recomenda que o paciente deve voltar entre 1 a 4 semanas após a primeira visita.

A tabela 1 apresenta os diferentes tempos de aplicação da medicação intracanal utilizados por vários autores nos seus casos de revascularização:

**Tabela 1 – Tempos de aplicação da medicação intracanal aplicados em casos de revascularização.**

Estudo	Nº de dentes tratados	Medicação utilizada	Duração
Iwaya et al., 2001	1	PTA modificada	5 semanas
Banchs & Trope, 2004	1	PTA	3,5 semanas
Windley III et al., 2005	30	PTA	3 semanas
Chueh & Huang, 2006	4	HC	4-12 semanas
Thibodeau & Trope, 2007	1	PTA modificada	11 semanas
Reynolds et al., 2009	2	PTA	4 semanas
J. H. Kim et al., 2010	7	PTA	6 semanas
Cehreli et al., 2011	6	HC	3semanas

Chen et al., 2011	20	HC	4 semanas
Torabinejad & Turman, 2011	1	PTA	3 semanas
Nosrat et al., 2012	1	PTA	4 Semanas
Jeeruphan et al., 2012	20	PTA	2-6semanas
D.-S. Kim et al., 2012	3	PTA modificada	2 semanas
Raju et al., 2014	1	PTA	4 semanas
Al-Ghamdi & Al-Nazhan, 2015	1	HC	3 semanas

Fonte: Adaptado de Law, A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3 Suppl.), S44–S56. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.019>

PTA, pasta tri-antibiótica; HC, hidróxido de cálcio

Pela avaliação da tabela, podemos observar que os tempos variam entre poucas semanas e alguns meses. Baseando-se na observação dos casos evidenciados, e tendo em conta a sua variabilidade, a AAE considerou que o sucesso clínico observado quando os tempos de aplicação foram entre 1 e 4 semanas, quer utilizando PTA quer o HC, sugerem que este intervalo de tempo seja suficiente para a pretendida desinfecção do sistema de canais.

A segunda consulta deve começar com uma avaliação da eficácia dos procedimentos iniciados anteriormente. O tratamento não deve prosseguir, sem que o dente se encontre completamente assintomático e sem quaisquer sinais clínicos de infecção. No caso de haver persistência dos sintomas e indicações clínicas de infecção, o tratamento inicial deve ser repetido, recorrendo ao mesmo ou alterando o medicamento utilizado (AAE, 2015a; Law, 2013). Se, ainda assim, não se verificar a erradicação da infecção e dos seus sinais clínicos, deve ser considerada a apexificação, como alternativa terapêutica (George T J Huang, 2008b).

Uma vez determinada a eficácia do tratamento inicial, o tratamento pode prosseguir com a anestesia local e aplicação do dique para isolamento absoluto. A utilização de soluções anestésicas sem vasoconstritor (mepivacaína 3%) é recomendada, já que estes podem provocar a constrição da vasculatura apical, limitando a capacidade de produzir hemorragia no interior do canal, passo esse que é extremamente importante para a eficácia de todo o procedimento (Miller, Lee, Tawill, Teixeira, & Vann, 2012).

Como vimos, um dos alicerces para a regeneração dos tecidos é a criação de uma matriz que sirva de suporte ao crescimento de novo tecido (Law, 2013; Windley III et al., 2005). Os primeiros a verificar que essa matriz poderia ser assegurada por um coágulo sanguíneo, funcionando este como base para o estabelecimento de uma nova vasculatura promotora de crescimento tecidual foram Nygaard Ostby (1961), que através de um trespasse apical com uma lima, provocaram hemorragia para dentro do canal. Também Banchs & Trope (2004) assumiram que a formação desse coágulo iria funcionar como a base estrutural para o crescimento de novo tecido no espaço pulpar, em semelhança ao papel que tem o tecido pulpar necrótico após lesão traumática (Banchs & Trope, 2004; Kling et al., 1986). Além destes, outros autores utilizaram protocolos de revascularização bem-sucedidos, utilizando um coágulo estável como matriz do crescimento (Cehreli, Isbitiren, et al., 2011; J. H. Kim et al., 2010; Reynolds et al., 2009; Thibodeau & Trope, 2007).

E explicação para que a formação de um coágulo sanguíneo tenha demonstrado numerosos casos de sucesso como indutor da regeneração dos tecidos, resulta da descoberta de que a produção de hemorragia por trespasse apical do canal radicular, provoca um influxo massivo das SCAP e de outras células estaminais sobreviventes na região apical, para o interior do espaço radicular. O estudo demonstra este fenómeno, verificando que a laceração da papila apical produz um aumento significativo na expressão de marcadores de células mesenquimatosas indiferenciadas no canal radicular (Lovelace et al., 2011).

Shah et al., (2008), haviam já sugerido que um dos mecanismos explicativos da continuação do desenvolvimento radicular verificado na revascularização seria precisamente o transplante de células estaminais mesenquimatosas, com potencial proliferativo, para o lúmen do canal. Na figura 8, apresentada no capítulo anterior, podemos observar a papila apical e a facilidade com que aparenta ser lacerada aquando da estimulação da hemorragia, promovendo o influxo das SCAP (Hargreaves & Berman, 2016).

A simples indução de hemorragia com entrada das células estaminais e formação do coágulo sanguíneo poderia não ser suficiente para produzir uma diferenciação em células do complexo dentino-pulpar, sendo importante realçar o papel dos factores de

crescimento neste processo (Hargreaves et al., 2013). Os factores de crescimento funcionam como moléculas sinalizadoras da proliferação celular, que determinam, consoante o seu tipo e quantidade, a direcção da diferenciação fenotípica das células estaminais de diferentes proveniências (Jain & Bansal, 2015). Foi proposto que o coágulo sanguíneo por si só, não serviria apenas de matriz, como seria uma fonte rica em factores de crescimento como seja o factor de crescimento derivado das plaquetas (PGF), factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), factor de crescimento endotelial plaquetário (PEGF) e factor de crescimento tecidual (TGF), que podiam estimular a diferenciação das células mesenquimatosas indiferenciadas em fibroblastos, odontoblastos e cimentoblastos, responsáveis pela formação de novos tecidos na matriz recém-formada (Shah et al., 2008).

Após anestesia sem vasoconstritor e remoção da restauração provisória, a medicação deve ser completamente removida do espaço intracanal recorrendo à irrigação. Para tal, alguns cuidados devem ser tomados. Uma vez que o canal se encontra asséptico, irrigantes como o NaOCl, não devem nesta fase, ser utilizados para remover o medicamento pois, como vimos anteriormente, podem provocar alterações nocivas não só nas células estaminais directamente, como nos seus mecanismos de adesão às paredes do canal após provocada a hemorragia. Assim, deve optar-se pelo soro fisiológico e pelo EDTA (Law, 2013).

As recomendações da AAE (2015a) indicam a irrigação final com 20mL de EDTA a 20%, uma vez que está demonstrada a capacidade deste agente quelante em promover a descalcificação da superfície dentinária do canal radicular, expondo fibras de colagénio importantes para a adesão celular e libertando factores de crescimento da dentina, capazes de promover a diferenciação de odontoblastos (Kerstin M. Galler et al., 2011).

Depois de realizada a irrigação final, o canal deve ser seco com pontas de papel e então prosseguir com a promoção de hemorragia. Para realizar este passo, recomenda-se a sobre-instrumentação do canal radicular com laceração dos tecidos apicais, pelo menos 2 mm para além do forâmen apical, recorrendo a uma lima K-20 ou a uma sonda endodôntica exploratória. Deve conseguir-se hemorragia por todo o canal radicular, controlando a sua extensão no máximo até 3-4 mm do nível da JAC, com a ajuda de um

algodão embebido em soro fisiológica (AAE, 2015a). Esse algodão deve ser mantido até se conseguir a formação e estabilização inicial do coágulo que, segundo nos diz a literatura, em condições normais pode demorar cerca de 15 minutos (Banchs & Trope, 2004; Thibodeau & Trope, 2007).

Actualmente, evidência histológica que demonstre a absoluta necessidade da criação de um coágulo sanguíneo para que se verifique regeneração tecidual, é escassa e dúbia. Especialmente, porque existem casos de sucesso descritos em que não foi possível conseguir a criação do coágulo, sugerindo que, ainda que possamos considerar que a sua presença pode influenciar positivamente o sucesso clínico, pode também nem ser necessário (George T J Huang, 2008; Law, 2013).

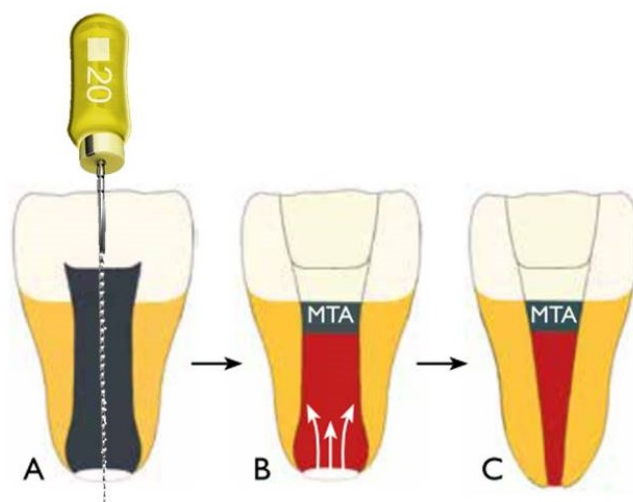
No contexto da engenharia biológica dos tecidos, existem algumas alternativas têm sido estudadas e aplicadas como substitutos do coágulo sanguíneo em procedimentos de revascularização (Garcia-Godoy & Murray, 2012). Esta ciência defende que a regeneração tecidual necessita de três grandes componentes: uma fonte de células, uma matriz física e moléculas sinalizadoras (factores de crescimento). No que diz respeito à matriz ou *scaffold*, a engenharia diz-nos que a ideal é aquela que tenha capacidade de promover a adesão celular, conter factores de crescimento e ir-se degradando ao longo do tempo (Hargreaves et al., 2008). Estas podem ter origem autógena (coágulo, colagénio ou tecidos acelulares desmineralizados) ou ser produzidos de materiais sintéticos (K M Galler, D'Souza, Hartgerink, & Schmalz, 2011).

A AAE (2015a) recomenda a utilização de possíveis materiais a utilizar em substituição do tradicional coágulo sanguíneo, sendo o plasma rico em plaquetas (PRP) aquele que está mais descrito. O PRP é um material biológico, acelular e de origem autógena. Tem preparação fácil, é altamente rico em factores de crescimento e degrada-se ao longo do tempo formando um rede tridimensional de fibrina, pelo que aparenta possuir as características ideais para promover o crescimento tecidual. As vantagens da sua utilização passam pela maior concentração em factores de crescimento e pela ausência de eritrócitos que poderiam produzir necrose após a formação do coágulo (Hargreaves et al., 2008). Existem autores que defendem ainda que, além de ser de fácil aplicação (injectado no espaço canalar até ao nível da JAC), é uma técnica que promove uma criação mais rápida de um coágulo (cerca de 5 minutos) e de tecidos no interior do

canal radicular. A preparação deste material inicia-se com uma colheita de sangue do paciente, que é posteriormente centrifugado para eliminar os eritrócitos e adicionado com trombina e cálcio para induzir a coagulação do preparado quando aplicado (Mahmoud Torabinejad & Turman, 2011). Casos de sucesso com a utilização deste material alternativo, com aumento da espessura das paredes dentinárias, maturação radicular com encerramento apical e, inclusivamente, resposta aos testes de sensibilidade pulpar, foram descritos por autores como Mahmoud Torabinejad & Turman, (2011).

Após a estabilização do coágulo, é necessário alcançar o terceiro e último alicerce dos procedimentos regenerativos: a colocação de um material sobre o espaço pulpar capaz de produzir um selamento eficaz contra a infecção. Na maior parte dos casos de revascularização descritos, o material mais transversalmente utilizado e aceite para o selamento pulpar é o MTA, apesar de vários terem sido já utilizados, incluindo o HC (Law, 2013). As suas vantagens foram já descritas no capítulo da apexificação, procedimento em que a sua utilização assumiu uma grande importância. Realça-se a sua biocompatibilidade, bem como a elevada capacidade de selamento e de tomar presa na presença de sangue, como sendo características fundamentais para a eficácia da sua utilização nos procedimentos regeneradores (Mahmoud Torabinejad & Parirokh, 2010).

Recomenda-se assim a aplicação de uma camada de 3-4 mm de MTA branco, sobre o coágulo, por forma a funcionar como um selador do espaço pulpar, onde se pretende a criação de novo tecido (figura 12). A utilização do MTA branco surge do facto de se terem verificado casos de alteração de cor associado ao cinzento, no entanto, estudos recentes comprovaram a possibilidade do mesmo acontecer mesmo utilizando a versão branca do MTA (Wigler et al., 2013). Assim, quando a estética é um factor a considerar, recomenda-se a substituição do MTA por outros materiais, como por exemplo, os biocerâmicos. Sobre o material utilizado como selante pulpar deve por fim, aderir-se a restauração final (AAE, 2015a).



**Figura 12 - Representação esquemática do protocolo de revascularização.**

Fonte: Hargreaves, K., & Berman, L. (2016). *Cohen's Pathways of the Pulp* (11th ed.). Elsevier Inc.

A, Dente imaturo com polpa necrótica; B, Promoção de hemorragia para o canal desinfetado e selamento com MTA; C, Resultado clínico de sucesso com maturação radicular e regeneração do tecido pulpar.

Foi ainda sugerida a possível aplicação de um material que impedisse a sobre-extensão apical do selante pulpar. Desta feita, matrizes colagénicas (*Collaplug*, Calcitek, Carlsbad, CA ou *Collacote*, Sulzer Dental Inc, Plainsboro, NJ), podem ser aplicadas sobre o coágulo, permitindo não só um suporte adicional ao crescimento tecidual (Yamauchi et al., 2011) mas também a criação de um *stop* ao material selante que, ao deslocar-se apicalmente, poderia comprometer o crescimento tecidual regenerativo no interior do canal (Petrino, Boda, Shambarger, Bowles, & McClanahan, 2010).

#### 2.5.2.5 – *Follow-up* e resultados clínicos

O *follow-up* dos casos de revascularização deve englobar uma avaliação clínica e radiográfica do dente intervencionado. No que diz respeito ao exame clínico, pretende-se verificar a inexistência de sintomatologia dolorosa à percussão e palpação, e a ausência de edema tecidual e trajectos fistulosos. Da perspectiva radiográfica, os objectivos são, em primeiro lugar, o desaparecimento da imagem de lesão apical (se

existente previamente) representativa da cicatrização dos tecidos apicais. Em segunda linha, observar, por um lado, um aumento da espessura das paredes radiculares, por outro, um aumento do comprimento da raiz que evidencie a progressão do seu desenvolvimento (Law, 2013).

Segundo descrito pelas recomendações da AAE (2015a), o grau de sucesso dos procedimentos regenerativos pode ser mensurado conforme os objectivos que foram possíveis de obter. Nesse sentido, distinguem-se três grandes objectivos:

- Objectivo primário: eliminação dos sintomas e evidência de cicatrização da lesão apical
- Objectivo secundário: aumento da espessura das paredes radiculares e do comprimento da raiz
- Objectivo terciário: resposta positiva aos testes de sensibilidade pulpar (indicador objectivo da revitalização do tecido pulpar)

Apesar de ser difícil ultrapassar a questão da variabilidade fisiológica de cada indivíduo, seria importante para o Endodontista ter noção daquilo que pode ser expectável encontrar em função do tempo. Wigler et al., (2013) dão uma perspectiva temporal para os achados radiográficos com base na avaliação dos casos clínicos disponíveis, concluindo que, em média, pode esperar-se melhoria ou resolução da patologia apical em aproximadamente 6 meses após a intervenção, sendo que a observação de contínuo desenvolvimento radicular com encerramento apical e fortalecimento das paredes dentinárias não se verificará em menos de 1 a 2 anos. A AAE indica 6 a 12 meses para o objectivo primário e os mesmos 12-24 meses para conseguir o objectivo secundário. Refere ainda que, no entender da maioria dos autores, o período de reavaliação deve ser de 3 meses durante o primeiro ano, passando a 6 meses a partir dessa data, excepto em casos que se verifique recidiva da sintomatologia. Ainda assim, diversos casos têm reportado os mais variáveis períodos de *follow-up*. Enquanto uns, como Shah et al., (2008) reportam casos com 6 meses, outros apresentam *follow-ups* até 5 anos, como Chueh & Huang (2006), pelo que não é fácil obter informação consensual que permita criar orientações padronizadas no que diz respeito a este assunto.

O objectivo terciário reporta à resposta do dente aos testes de sensibilidade pulpar. Vimos mais atrás que, Gronthos et al., (2000) verificaram a formação de tecido que designaram de “*pulp-like*”, após implantação de SCAP’s em ratos. Mais tarde, também em humanos foi demonstrada histologicamente a presença de tecido conjuntivo semelhante ao pulpar após procedimento regenerativo (Shimizu, Jong, Partridge, Rosenberg, & Lin, 2012). Porém, apesar destas evidências, e embora os achados radiográficos possam ser sugestivos da efectiva regeneração do tecido pulpar, alguns estudos têm demonstrado que as alterações a nível radicular podem resultar da deposição de tecidos diferentes, como cimento, osso e ligamento periodontal (Thibodeau, Teixeira, Yamauchi, Caplan, & Trope, 2007). Efectivamente, Shah et al., (2008) haviam já sugerido que umas das possibilidades de interpretar as alterações radiográficas, seria que aquando da promoção da hemorragia, outras células para além das SCAP poderiam entrar no canal, nomeadamente células estaminais da medula óssea e do ligamento periodontal. Assim, o crescimento radicular seria levado a cabo por deposição de tecido periodontal ao invés da regeneração real da polpa.

Estudos recentes que avaliaram mais de um milhar de dentes traumatizados ou autotransplantados vieram reforçar esta possibilidade, tendo os autores verificado a existência de 4 padrões diferentes de resultados de cura (Jens O. Andreasen & Bakland, 2012):

- 1 – Revascularização da polpa com formação acelerada de dentina e consequente obliteração do canal.
- 2 – Crescimento de cimento e ligamento periodontal
- 3 – Crescimento de cimento, ligamento periodontal e osso
- 4 – Crescimento de osso e medula óssea

Por seu turno, no mesmo ano, outro autor acompanhou duas dezenas de dentes submetidos a tratamentos regenerativos e descreveu também a existência de diferentes tipos de respostas, desta feita, cinco possibilidades (Chen et al., 2011):

- 1 – Aumento da espessura dos canais radiculares e continuação da maturação da raíz
- 2 – Encerramento do ápex sem significativo desenvolvimento radicular

- 3 – Contínuo desenvolvimento radicular sem encerramento apical
- 4 – Obliteração severa do espaço canal
- 5 – Formação de uma barreira dura no canal, entre o MTA coronal e o ápex

Este tipo de observações levaram Jens O. Andreasen & Bakland (2012) a questionar se afinal se estaria a regenerar, ou a reparar os tecidos pulpaes infectados. Estes distinguiram claramente que, enquanto regeneração consiste na formação de novo tecido que reproduza a anatomia e a função do tecido original, a reparação passa pelo desenvolvimento de um tecido de substituição cicatricial e sem restauração da função. Numa perspectiva em que se procura a substituição de procedimentos convencionais por opções regenerativas, é importante estar ciente e ter em consideração, os diferentes tipos de tecidos que uma técnica de revascularização pode produzir.

Se o tecido produzido dentro do canal fosse tecido pulpar, seria de esperar que funcionasse e respondesse como uma polpa normal. Dessa forma, poderia concluir-se que quando não se verificava a promoção do desenvolvimento radicular, tal seria indicativo de ausência de tecido vital ou pelo menos, um tipo diferente de tecido vital no interior do canal. Ainda assim, são reais os casos que demonstraram respostas positivas a testes de sensibilidade, tanto ao frio (Banchs & Trope, 2004) como ao eléctrico (Mahmoud Torabinejad & Turman, 2011), após procedimentos regenerativos, com continuação do desenvolvimento radicular, o que indica um fenómeno de re-inervação do tecido intracanal, compatível com presença de tecido pulpar (Nosrat et al., 2012).

Alguns autores apresentam uma visão pragmática face a esta realidade, defendendo que a relevância do facto do tecido recém-gerado ser efectivamente polpa ou não, é mínima, desde que se consiga obter um fortalecimento das paredes radiculares e a continuação do seu desenvolvimento por deposição de material mineralizado. Na sua opinião, em última análise, este é o verdadeiro grande objectivo dos procedimentos de revascularização (Banchs & Trope, 2004).

Actualmente, dada a falta de evidência histológica que ainda existe após procedimentos regenerativos em dentes humanos, permanece a falta de clareza quanto

às particularidades que podem influenciar a obtenção de diferentes resultados. Mais estudos serão necessários para que se consiga obter evidência que permita orientar os clínicos e para acabar com a especulação em volta da verdadeira origem dos tecidos gerados (Law, 2013).

A tabela 2 ilustra um sumário dos resultados clínicos obtidos em casos clínicos de revascularização de dentes imaturos necrosados reportados durante a última década e meia. Apesar das variabilidades inerentes ao tratamento e ao protocolo clínico observado entre estes estudos (idade do paciente, concentração dos irrigantes utilizados, tipo duração da medicação intracanal, restauração final, entre outras), na sua generalidade, os resultados obtidos apontam no sentido de uma eficaz cicatrização dos tecidos apicais, seguida de um contínuo desenvolvimento radicular com aumento do comprimento e espessura das suas paredes, culminando no fortalecimento da estrutura radicular outrora fragilizada (Law, 2013).

Apesar de funcionar como um indicador positivo no que diz respeito à avaliação da eficácia da revascularização como método para melhorar o prognóstico de dentes imaturos necrosados, estes estudos não permitem ainda obter taxas de sucesso objectivas quanto a estes procedimentos. Para que isso seja possível, são necessárias séries de casos mais longas, com maiores tempos de *follow-up*, bem como a realização de investigação especializada. (Hargreaves et al., 2013; Lee et al., 2015)

Tabela 2 – Resultados clínicos obtidos em casos clínicos de revascularização

<b>Estudo (nº de dentes tratados)</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Cicatrização apical? (nº de dentes)</b>	<b>Alongamento radicular? (nº de dentes)</b>	<b>Aumento da espessura radicular? (nº de dentes)</b>	<b>Resposta aos testes de sensibilidade pós tratamento?</b>
Iwaya et al, 2001 (1)	30 m	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Sim
Banchs & Trope, 2004 (1)	2 a	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Sim
Chueh & Huang, 2006 (4)	7m – 5 a	Sim (4)	Sim (4)	Sim (4)	Não mencionado
Petrino, 2007 (1)	8m	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Não disponível
Thibodeau & Trope, 2007 (1)	12,5 –16 m	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Não
Cotti et al, 2008 (1)	30 m	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Não
Jung et al, 2008 (8)	1 – 5 a	Sim (8)	Sim (7)	Sim (9)	Não
Shah et al, 2008 (14)	6m – 3,5 a	Sim (7)	Indeterminado	Indeterminado	Não mencionado
Chueh et al, 2009 (23)	6 –108 m	Sim (23)	Sim (23)	Sim (23)	Não mencionado
Ding et al, 2009 (3)	≥ 1 a	Sim (3)	Sim (3)	Sim (3)	Sim
Reynolds et al, 2009 (2)	18 m	Sim (2)	Não (2)	Sim (2)	Sim
Shin et al, 2009 (1)	19 m	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Não
Kim et al, 2010 (1)	8 m	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Não mencionado
Petrino et al, 2010 (5)	9 – 12 m	Sim (1)	Sim (2)	Sim (2)	Sim
Thomson & Kahler, 2010 (1)	18 m	Sim (1)	Sim (1)	Indeterminado	Sim
Cehreli et al, 2011 (6)	9 – 10 m	Sim (6)	Sim (6)	Sim (6)	Sim
Chen et al, 2011 (20)	6 – 26 m	Sim (20)	Sim (20)	“Significativo” (15)	Sim
Iwaya et al, 2011 (1)	30 m	Sim (1)	Indeterminado	Sim (1)	Sim
Nosrat et al, 2011 (2)	6 m	Sim (2)	Sim (2)	Sim (2)	Não
Torabinejad & Turnan, 2011 (1)	5,5 m	Sim (1)	Indeterminado	Sim (1)	Não
Lenzi & Trope, 2012 (1)	21 m	Sim (2)	Indeterminado	Sim (1)	Não
Nosrat et al, 2012 (2)	6 m	Não (2)	Não (2)	Não (2)	Não
Jeeruphan et al, 2012 (20)	14m +/- 8 m	Sim (16) / “Em cura” (4)	Sim (19)	Sim (20)	Não mencionado
D.-S. Kim et al., 2012 (3)	6 – 48 m	Sim (3)	Sim (1)	Sim (3)	Não
Raju et al, 2014 (1)	3 – 12 m	Sim (1)	Sim (1)	Sim (1)	Não mencionado
Al-Ghamdi & Al-Nazhan, 2015 (1)	6 m – 3 a	Sem lesão inicial	Sim (1)	Sim (1)	Não mencionado

Fonte: Adaptado de Law, A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3 Suppl.), S44–S56. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.019>; Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3), 30–43. <http://doi.org/10.1038/nature13314.A>  
m, meses; a, anos

Dada a dificuldade que existe em prever o resultado do TER, é importante realçar determinados factores que podem ser sumarizados a partir da evidência que nos é transmitida por estudos e casos clínicos, que demonstram ter influência no sucesso dos protocolos, e que podem permitir a obtenção de resultados mais previsíveis.

A tabela 3 apresenta o resumo de alguns factores que estão descritos como tendo influência determinante no sucesso dos procedimentos regenerativos e que foram abordados neste trabalho.

**Tabela 3 - Factores que influenciam os resultados da revascularização.**

<b>Factor</b>	<b>Observação</b>
<b>Grau de infecção</b>	Impossível revascularizar dente infectado - Desinfecção (PTA ou HC usados para desinfectar o canal)
<b>Diâmetro apical</b>	Ápex $\geq$ 1,1 mm é mais benéfico
<b>Idade do paciente</b>	Não deve realizar-se em dentes decíduos Idade recomendada: 8-16 anos

Fonte: Adaptado de Lee, B.-N., Moon, J.-W., Chang, H.-S., Hwang, I.-N., Oh, & W.-M., Hwang,(2015).A review of the regenerative endodontic treatment procedure. *Restor Dent Endod*, 40 (3), 179–187. <http://doi.org/10.5395/rde.2015.40.3.179>  
PTA, Pasta tri-antibiótica; HC, Hidróxido de cálcio

A mudança de paradigma que se pretende quanto à abordagem de dentes imaturos necrosados deve basear-se em evidências objectivas das vantagens clínicas e das taxas de sucesso das novas abordagens mais conservadoras. Estudos levados a cabo por Jeeruphan et al., em 2012, procuraram precisamente comparar os resultados radiográficos da revascularização com aqueles produzidos pelas abordagens clássicas de apexificação com HC ou MTA. Dos 61 casos incluídos no estudo cerca de um terço foi submetido a cada um dos tratamentos. Se por um lado, as taxas de sobrevivência foram mais ou menos semelhantes para os 3 grupos, no que diz respeito à avaliação do crescimento das dimensões radiculares, o grupo submetido a revascularização demonstrou resultados significativamente superiores. Na tabela 4 podemos observar as diferenças de crescimento evidenciadas no estudo.

**Tabela 4 – Percentagens de crescimento radicular após diferentes tratamentos em dentes imaturos.**

<b>Raíz</b>	<b>Revascularização</b>	<b>Apexificação MTA</b>	<b>Apexificação HC</b>
<b>Espessura</b>	28,2 %	0,00 %	1,52 %
<b>Comprimento</b>	14,9 %	6,1 %	0,4 %

Fonte: Adaptado de Jeeruphan, T., Jantararat, J., Yanpiset, K., Suwannapan, L., Khewsawai, P., & Hargreaves, K. M. (2012). Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival resultados of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: A retrospective study. *Journal of Endodontics*, 38(10), 1330–1336. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.028>

Os resultados demonstraram inequivocamente que, aquilo que para muitos autores são limitações dos procedimentos de apexificação, que não permitiam fomentar o desenvolvimento radicular dos dentes imaturos, deixando-os finos e frágeis, pode ser ultrapassado recorrendo a este tipo de procedimento que demonstra resultados mais favoráveis (Jeeruphan et al., 2012).

A somar ao facto de se revelar como uma alternativa que possibilita resultados mais satisfatórios para abordar dentes imaturos, é ainda um procedimento tecnicamente simples, com poucos custos e facilmente exequível com os instrumentos e medicamentos convencionalmente disponíveis (Murray, Garcia-Godoy, & Hargreaves, 2007). Shah et al., (2008) referem também que dado o curto tempo de tratamento que é necessário, torna-se vantajoso no que diz respeito à relação custo/eficiência.

Assim, apesar da sua previsibilidade ser ainda algo limitada, os possíveis benefícios que pode trazer, quando realizado com sucesso, são absolutamente merecedores da tentativa, na opinião de Banchs & Trope (2004). Além disso, mesmo que a revascularização não ocorra, o seu conservadorismo permite sempre que outra abordagem de tratamento mais tradicional seja realizada, como a apexificação e posterior obturação do canal (Thibodeau & Trope, 2007).

Na tabela 5, resumem-se algumas das principais características dos três tipos de abordagens:

**Tabela 5 – Características das abordagens terapêuticas para dentes permanentes imaturos necrosados.**

<b>Tratamento</b>	<b>Características</b>
<b>Apexificação com HC</b>	Tratamento longo Múltiplas visitas (exige muita cooperação) Aumento do risco de fratura radicular resultante da aplicação continuada de HC
<b>Apexificação com MTA</b>	Apexificação em sessão única Não fortalece a raiz nem promove desenvolvimento radicular
<b>Revascularização</b>	Promove continuação do desenvolvimento radicular Promove o encerramento apical Permite o reforço das paredes dentinárias (aumenta a resistência à fratura)

Fonte: Adaptado de Lee, B.-N., Moon, J.-W., Chang, H.-S., Hwang, I.-N., Oh, & W.-M., Hwang,(2015).A review of the regenerative endodontic treatment procedure. *Restor Dent Endod*, 40 (3), 179–187. <http://doi.org/10.5395/rde.2015.40.3.179>

HC, Hidróxido de cálcio; MTA, Agregado de trióxido mineral

É importante deixar claro que a revascularização é um procedimento que acarreta também algumas limitações e que, embora pouco reportados, nem sempre tem demonstrado resultados favoráveis. É sobre este assunto que se debruça um artigo de revisão de 2012 que procura sumarizar os possíveis resultados desfavoráveis de procedimentos regenerativos (Nosrat et al., 2012). A descoloração coronal é uma das problemáticas mais descritas após revascularização. A influência da minociclina e do MTA (branco e cinzento) na ocorrência deste fenómeno foram já descritas respectivamente por J. H. Kim et al., (2010) e Wigler et al., (2013), respectivamente. De qualquer forma, este aspecto aparenta ser facilmente contornável, por um lado porque existe evidência da supressão deste efeito negativo com a substituição da minociclina na PTA ou utilização do HC, por outro, porque pode utilizar-se, como aliás recomenda a AAE, outros materiais para selamento pulpar, como o ionómero de vidro modificado por resina, ou um sistema adesivo para selamento da dentina, em casos em que a estética é uma preocupação (Reynolds et al., 2009).

Ainda que o tratamento seja mais curto quando comparado com a apexificação com HC, a possibilidade da sessão única com MTA apresenta vantagem face à necessidade de aplicação de medicação desinfectante no canal e a variabilidade de

tempos descritos (Nosrat et al., 2012). Alguns esforços foram também realizados no sentido de tentar eliminar a utilização de medicação intracanal, reduzindo o tratamento de revascularização a uma única visita. Um caso de sucesso foi reportado usando irrigação abundante seguido da colocação imediata de MTA, numa polpa parcialmente necrótica. Apesar de ter tido resultados favoráveis em apenas uma sessão, sugere-se que em situações em que a necrose pulpar é total, um protocolo de multi-visitas é opção mais recomendada (Lee et al., 2015).

As problemáticas referentes à falta de previsibilidade quanto ao tecido que se forma dentro do canal pode também ser vista como um aspecto desfavorável neste tipo de procedimentos, já que existe sempre risco de obter tecido diferente daquele que se pretende obter, tecido esse que, como vimos anteriormente, pode nem sempre promover um fortalecimento da raiz ou a sua maturação. A obliteração completa do canal é, nesse seguimento, uma resposta desfavorável aos procedimentos regenerativos que tem sido frequentemente reportada quando a desinfecção é feita com recurso a HC. Na série de casos reportada por Chen et al., (2011) este fenómeno aconteceu em 4 dos 20 casos intervencionados. Por sua vez, não existe nenhum caso na literatura que evidencie calcificação canalar após desinfecção com PTA (Nosrat et al., 2012).

Por fim, algumas considerações sobre a hemorragia canalar devem ser tecidas. Cehreli, Isbitiren, et al., (2011) reportaram evidência de ineficácia na produção de hemorragia intracanal. Sabendo que esse é o meio através do qual as células estaminais regenerativas invadem o lúmen do canal, como defende Lovelace et al., (2011), a ausência da formação do coágulo poderia significar o insucesso da regeneração. No entanto, a evidência é altamente discrepante no que a este assunto diz respeito. Se por um lado, existem casos em que a hemorragia insuficiente demonstrou estar associado a um pobre desenvolvimento radicular, existem por outro lado, casos em que mesmo com um coágulo formado, a raiz não apresentava qualquer maturação (Nosrat et al., 2012). Para além destes, temos ainda bibliografia que indica sucesso regenerativo sem indução de hemorragia ou com utilização de estratégias tecidulares alternativas ao coágulo sanguíneo como PRP (Mahmoud Torabinejad & Turman, 2011). Pode assim concluir-se que este é um assunto que gera ainda alguma controvérsia, pelo que mais estudos são necessários no sentido de clarificar o papel da hemorragia nos procedimentos regenerativos.



### 3 – Conclusão

Até que sejam realizados estudos clínicos controlados e randomizados que permitam o estabelecimento de protocolos padronizados e critérios de sucesso objectivos para os tratamentos regenerativos, teremos de nos basear em níveis de evidência inferiores para efectuar qualquer tipo de ilação face a estes procedimentos. Ainda assim, os numerosos casos de revascularização pulpar que têm sido apresentados durante as últimas décadas, documentam na sua grande maioria, bons resultados clínicos e radiográficos no que diz respeito ao tratamento de dentes imaturos necrosados e devem servir de base para estudos de maior grau de evidência.

Apesar da falta de previsibilidade que ainda vai caracterizando a revascularização pulpar, parece plausível considerar que representa uma alternativa viável e vantajosa face a abordagens tradicionais que não conseguiram alcançar as necessidades terapêuticas pretendidas. Além de comprovadamente promover a continuação do desenvolvimento da raiz, fortalecendo o dente e melhorando a sua proporção corono-radicular, é uma técnica relativamente simples e com poucos custos. Face aos benefícios que pode trazer, é sem dúvida uma abordagem que deve ser tida em conta, até porque deixa em aberto a realização de outros tratamentos quando não é bem-sucedida.

Na ausência de um nível mais elevado de evidência que guie o clínico no sentido de otimizar os tratamentos regenerativos, e tendo em conta a sua imprevisibilidade, a selecção criteriosa dos casos assume uma importância fulcral para o êxito do procedimento. A possibilidade de fracasso e de resultados desfavoráveis é, como em qualquer procedimento dentário, uma realidade e como tal o paciente deve estar informado das limitações, riscos e benefícios da sua escolha, sendo indispensável a elaboração de um consentimento informado.

A presença de *follow-ups* de maior duração dos dentes abordados, que permitam obter melhor evidência face às taxas de sucesso desta técnica, bem como a determinação histológica exacta dos tecidos formados, são requerimentos que até à data não se

encontram na bibliografia disponível. Este facto leva a que a revascularização esteja ainda em fase de aceitação progressiva, sendo necessários estudos aleatorizados controlados a longo prazo, para que possa vir a assumir-se como a abordagem de primeira linha em dentes permanentes necrosados com incompleto desenvolvimento radicular.

Os avanços no campo das tecnologias biológicas podem também vir a desempenhar um importante papel na obtenção de resultados cada vez mais previsíveis em procedimentos de revascularização, através de um maior domínio da manipulação clínica de células estaminais, matrizes e factores de crescimento.

#### 4 – Bibliografia

- Abbott, P. V. (1998). Apexification with calcium hydroxide-when should the dressing be changed? The case for regular dressing changes. *Australian Endodontic Journal*, 24(1), 27–32. <http://doi.org/10.1111/j.1747-4477.1998.tb00254.x>
- Abbott, P. V. (1990). Medicaments: aids to success in endodontics. Part 2. Clinical recommendations. *Australian Dental Journal*, 35(5), 491–496. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1990.tb04678.x>
- Al-Ghamdi, N., & Al-Nazhan, S. (2015). Pulp revascularization of immature maxillary first premolar. *Journal of Conservative Dentistry*, 18(6), 496. <http://doi.org/10.4103/0972-0707.168824>
- Alves, F. (2008). Compreendendo a etiologia microbiana das infecções endodônticas. *Revista Biociências*, 67–71. Disponível em <http://periodicos.unitau.br/ojs-2.2/index.php/biociencias/article/view/151>
- American Association of Endodontics. (2015a). AAE Clinical considerations for a regenerative procedure. *Aae*, 1–6.
- American Association of Endodontists. (2015b). Glossary of endodontic terms, 9, 48. Disponível em <http://dev.aae.org/glossary>
- American Association of Endodontists. (2013). Regenerative endodontics. [http://doi.org/10.1016/S0099-2399\(13\)00230-6](http://doi.org/10.1016/S0099-2399(13)00230-6)
- Andersson, L. (2013). Epidemiology of traumatic dental injuries. *Journal of Endodontics*, 39(3 Suppl.), S2–S5. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.021>
- Andreasen, J. O., & Bakland, L. K. (2012). Pulp regeneration after non-infected and infected necrosis, what type of tissue do we want? A review. *Dental Traumatology*,

28(1), 13–18. <http://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2011.01057.x>

Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology: Official Publication of International Association for Dental Traumatology*, 18(3), 134–137. <http://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x>

Banchs, F., & Trope, M. (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis. *International Endodontic Journal*, 30(4), 321–331. <http://doi.org/10.1111/iej.12154>

Borum, M. K., & Andreasen, J. O. (2001). Therapeutic and economic implications of traumatic dental injuries in Denmark: An estimate based on 7549 patients treated at a major trauma centre. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 11(4), 249–258. <http://doi.org/10.1046/j.1365-263X.2001.00277.x>

Bose, R., Nummikoski, P., & Hargreaves, K. (2009). A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, 35(10), 1343–1349. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2009.06.021>

Camp, J. H. (2008). Diagnosis Dilemmas in Vital Pulp Therapy: Treatment for the Toothache Is Changing, Especially in Young, Immature Teeth.~

Cehreli, Z. C., Isbitiren, B., Sara, S., & Erbas, G. (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: A case series. *Journal of Endodontics*, 37(9), 1327–1330. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.033>

Cehreli, Z. C., Sara, S., Uysal, S., & Turgut, M. D. (2011). MTA apical plugs in the treatment of traumatized immature teeth with large periapical lesions. *Dental Traumatology*, 27(1), 59–62. <http://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2010.00941.x>

- Chala, S., Abouqal, R., & Rida, S. (2011). Apexification of immature teeth with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: Systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *112*(4), e36–e42. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.047>
- Chen, M. Y. H., Chen, K. L., Chen, C. A., Tayebaty, F., Rosenberg, P. A., & Lin, L. M. (2011). Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *International Endodontic Journal*, *45*(3), 294–305. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01978.x>
- Chosack, A., Sela, J., & Cleaton-Jones, P. (1997). A histological and quantitative histomorphometric study of apexification of nonvital permanent incisors of vervet monkeys after repeated root filling with a calcium hydroxide paste. *Endodontics & Dental Traumatology*, *13*(5), 211–217. <http://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1997.tb00042.x>
- Chueh, L. H., & Huang, G. T. J. (2006). Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *Journal of Endodontics*, *32*(12), 1205–1213. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2006.07.010>
- Clarkson, R. M., & Moule, A. J. (1998). Sodium hypochlorite and its use as an endodontic irrigant, (4), 1–7.
- Cohenca, N., Karni, S., & Rotstein, I. (2003). Transient apical breakdown following tooth luxation. *Dental Traumatology: Official Publication of International Association for Dental Traumatology*, *19*(5), 289–291. <http://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2003.t01-1-00191.x>
- Costerton, W., & Veeh, R. (2003). The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *Journal of Clinical Investigation* *112*(10), 12. <http://doi.org/10.1172/JCI200320365.Introduction>

- Cvek, M. . (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endodontics & Dental Traumatology*, 8(2), 45. [http://doi.org/10.1016/S0099-2399\(96\)80231-7](http://doi.org/10.1016/S0099-2399(96)80231-7)
- da Silva, L. A. B., Nelson-Filho, P., da Silva, R. A. B., Flores, D. S. H., Heilborn, C., Johnson, J. D., & Cohenca, N. (2010). Revascularization and periapical repair after endodontic treatment using apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing in dogs' teeth with apical periodontitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 109(5), 779–787. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.12.046>
- DiAngelis, A. J., Andreasen, J. O., Ebeleseder, K. A., Kenny, D. J., Trope, M., Sigurdsson, A., ... Tsukiboshi, M. (2012). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dental Traumatology*, 28(1), 2–12. <http://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2011.01103.x>
- Evans, D., Reid, J., & Strang, R. (1999). A comparison of laser Doppler flowmetry with other methods of assessing the vitality of traumatised anterior teeth. *Dental Traumatology*. Disponivel em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950821X05801239> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-9657.1999.tb00789.x/abstract>
- Flanagan, T. A. (2014). What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Australian Endodontic Journal*, 40(3), 95–100. <http://doi.org/10.1111/aej.12087>
- Frank, A. L. (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *The Journal of the American Dental Association*, 72(1), 87–93. <http://doi.org/10.14219/jada.archive.1966.0017>

- Fuss, Z., Trowbridge, H., Bender, I. B., Rickoff, B., & Sorin, S. (1986). Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents. *Journal of Endodontics*, 12(7), 301–305. [http://doi.org/10.1016/S0099-2399\(86\)80112-1](http://doi.org/10.1016/S0099-2399(86)80112-1)
- Galler, K. M., D'Souza, R. N., Federlin, M., Cavender, A. C., Hartgerink, J. D., Hecker, S., & Schmalz, G. (2011). Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*, 37(11), 1536–1541. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2011.08.027>
- Galler, K. M., D'Souza, R. N., Hartgerink, J. D., & Schmalz, G. (2011). Scaffolds for dental pulp tissue engineering. *Advances in Dental Research*, 23(3), 333–9. <http://doi.org/10.1177/0022034511405326>
- Garant, P. R. (2003). *Oral Cells and Tissues*. Quintessence Publishing, pp 1-10.
- Garcia-Godoy, F., & Murray, P. E. (2012). Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dental Traumatology*, 28(1), 33–41. <http://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2011.01044.x>
- Gibson Levin, L. (2013). Pulp and periradicular testing. *Pediatric Dentistry*, (2), 113–120.
- Glendor, U. (2008). Epidemiology of traumatic dental injuries - A 12 year review of the literature. *Dental Traumatology*, 24(6), 603–611. <http://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00696.x>
- Glickman, G. N. (2009). AAE Consensus conference on diagnostic terminology: background and perspectives. *Journal of Endodontics*, 35(12), 1619–1620. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.029>
- Gomez de Ferraris, M. E., & Campos Muñoz, A. C. (2009). *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*, 3rd ed. Editorial Medica panamericana, pp 114-135

- Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(25), 13625–30. <http://doi.org/10.1073/pnas.240309797>
- Haapasalo, M., Shen, Y., Qian, W., & Gao, Y. (2014). Irrigation in endodontics. *Dental Clinics of North America*, 54(2), 291–312. <http://doi.org/10.1016/j.cden.2009.12.001>
- Hargreaves, K., & Berman, L. (2016). *Cohen's Pathways of the Pulp* (11th ed.). Elsevier Inc, pp 2-37; 532-566; 630-640.
- Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3), 30–43. <http://doi.org/10.1038/nature13314.A>
- Hargreaves, K. M., Giesler, T., Henry, M., & Wang, Y. (2008). Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *Journal of Endodontics*, 34(7 SUPPL.), 51–56. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2008.02.032>
- Hoshino, E., Kurihara-Ando, N., Sato, I., Uematsu, H., Sato, M., Kota, K., & Iwaku, M. (1996). In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *International Endodontic Journal*, 29(2), 125–130. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1996.tb01173.x>
- Huang, G. T. J. (2008). A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: Conservation of stem cells for regeneration. *Journal of Dentistry*, 36(6), 379–386. <http://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.03.002>
- Huang, G. T. J. (2009). Apexification: the beginning of its end. *International Endodontic Journal*, 42(10), 855–866. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01577.x>

- Huang, G. T. J., & Lin, L. M. (2008). Letter to the editor: comments on the use of the term “revascularization.” *Journal of Endodontics*, 34(5), 511. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2008.02.009>
- Huang, G. T. J., Sonoyama, W., Liu, Y., Liu, H., Wang, S., & Shi, S. (2008). The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *Journal of Endodontics*, 34(6), 645–651. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2008.03.001>
- Iwaya, Ikawa, & and Kubota. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *International Endodontic Journal*, (January 1996), 185–187.
- Jain, A., & Bansal, R. (2015). Current overview on dental stem cells applications in regenerative dentistry. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(1), 29. <http://doi.org/10.4103/0976-9668.149074>
- Jeeruphan, T., Jantararat, J., Yanpiset, K., Suwannapan, L., Khewsawai, P., & Hargreaves, K. M. (2012). Mahidol study 1: Comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: A retrospective study. *Journal of Endodontics*, 38(10), 1330–1336. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.028>
- Kim, D.-S., Park, H.-J., Yeom, J.-H., Seo, J.-S., Ryu, G.-J., Park, K.-H., ... SY, K. (2012). Long-term follow-ups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports. *Int J Oral Sci*, 4 (2), 109–113. <http://doi.org/10.1038/ijos.2012.23>
- Kim, J. H., Kim, Y., Shin, S. J., Park, J. W., & Jung, I. Y. (2010). Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: A case report. *Journal of Endodontics*, 36(6), 1086–1091. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2010.03.031>

- Kling, M., Cvek, M., & Mejare, I. (1986). Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Endodontics & Dental Traumatology*, 2(3), 83–89. <http://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1986.tb00132.x>
- Law, A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3 Suppl.), S44–S56. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.019>
- Lee, B.-N., Moon, J.-W., Chang, H.-S., Hwang, I.-N., Oh, W.-M., & Hwang, Y.-C. (2015). A review of the regenerative endodontic treatment procedure. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 40(3), 179–187. <http://doi.org/10.5395/rde.2015.40.3.179>
- Lin, J.-C., Lu, J.-X., Zeng, Q., Zhao, W., Li, W.-Q., & Ling, J.-Q. (2016). Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.01.010>
- Lovelace, T. W., Henry, M. A., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. (2011). Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *Journal of Endodontics*, 37(2), 133–138. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2010.10.009>
- Mackie, I. C., & Hill, F. J. (1999). A clinical guide to the endodontic treatment of non-vital immature permanent teeth. *British Dental Journal*, 186(2), 54–58. <http://doi.org/10.1038/sj.bdj.4800019>
- Miller, E. K., Lee, J. Y., Tawill, P. Z., Teixeira, F. B., & Vann, W. F. (2012). Emerging Therapies for the Management of Traumatized Immature Incisors. *Pediatric Dentistry*, 34(1), 66–70.
- Mitchell, D. F., & Shankwalker, G. B. (1958). Osteogenic Potential of Calcium Hydroxide and Other Materials in Soft Tissue and Bone Wounds. *Journal of Dental Research*, 37(6).

- Mohammadi, Z. (2011). Strategies to manage permanent non-vital teeth with open apices: A clinical update. *International Dental Journal*, 61(1), 25–30. <http://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00005.x>
- Morse, D. R., O'Larnic, J., & Yesilsoy, C. (1990). Apexification: review of the literature. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 21(7), 589–98. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2094860>
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of Endodontics*, 33(4), 377–390. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2006.09.013>
- Nair, P. N. R. (2004). Pathogenesis of Apical Periodontitis and the Causes of Endodontic Failures. *Crit Rev Oral Biol Med*, 15(6), 1–9.
- Nanci, A. (2013). *Ten Cate's Oral Histology*, 8th ed.. St. Louis: Elsevier Inc, pp 70-90.
- Nosrat, A., Homayounfar, N., & Oloomi, K. (2012). Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. *Journal of Endodontics*, 38(10), 1428–1434. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.025>
- Olsburgh, S., Jacoby, T., & Krejci, I. (2002). Crown fractures in the permanent dentition: pulpal and restorative considerations. *Dental Traumatology: Official Publication of International Association for Dental Traumatology*, 18(3), 103–115. <http://doi.org/004> [pii]
- Ostby, B. N. (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 19, 324–353. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14482575>
- Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-part III:clinical applications, drawbacks,and mechanism of action.

*Journal of Endodontics*, 36(3), 400–413. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.009>

Patel, S., Durack, C., Abella, F., Roig, M., Shemesh, H., Lambrechts, P., & Lemberg, K. (2014). European Society of Endodontology position statement: the use of CBCT in endodontics. *International Endodontic Journal*, 47(6), 502–504. <http://doi.org/10.1111/iej.12267>

Peters, D. D., Baumgartner, J. C., & Lorton, L. (1994). Adult pulpal diagnosis. I. Evaluation of the positive and negative responses to cold and electrical pulp tests. *Journal of Endodontics*, 20(10), 506–511. [http://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80048-8](http://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80048-8)

Petrino, J. A., Boda, K. K., Shambarger, S., Bowles, W. R., & McClanahan, S. B. (2010). Challenges in regenerative endodontics: a case series. *Journal of Endodontics*, 36(3), 536–541. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2009.10.006>

Rafter, M. (2005). Apexification: a review. *Dental Traumatology*, 21, 1–8. <http://doi.org/10.2174/187221208786306289>

Raju, S. M., Singhyadav, S., & Ramakumar, S. (2014). Revascularization of immature mandibular premolar with pulpal necrosis - a case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(9), ZD29–ZD31. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8963.4858>

Reynolds, K., Johnson, J. D., & Cohenca, N. (2009). Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: A case report. *International Endodontic Journal*, 42(1), 84–92. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2008.01467.x>

Ring, K. C., Murray, P. E., Namerow, K. N., Kuttler, S., & Garcia-Godoy, F. (2008). The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root

- canal dentin. *Journal of Endodontics*, 34(12), 1474–1479. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2008.09.001>
- Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., Ferraz, C. C. R., & Diogenes, A. (2012). Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of Endodontics*, 38(10), 1372–1375. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.018>
- Sato, T., Hoshino, E., Uematsu, H., & Noda, T. (1993). In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiology and Immunology*, 8(3), 172–176. <http://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1993.tb00661.x>
- Schweitzer, G. N. G. and J. L. (2013). AAE - Colleagues for excellence. *AAE - Colleagues for Excellence*, 7. Disponível em [https://www.aae.org/uploadedfiles/publications\\_and\\_research/newsletters/endodontics\\_colleagues\\_for\\_excellence\\_newsletter/endodonticdiagnosisfall2013.pdf](https://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/newsletters/endodontics_colleagues_for_excellence_newsletter/endodonticdiagnosisfall2013.pdf)
- Shabahang, S., Torabinejad, M., Boyne, P. P., Abedi, H., & McMillan, P. (1999). A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. *Journal of Endodontics*, 25(1), 1–5. [http://doi.org/10.1016/S0099-2399\(99\)80388-4](http://doi.org/10.1016/S0099-2399(99)80388-4)
- Shah, N., Logani, A., Bhaskar, U., & Aggarwal, V. (2008). Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *Journal of Endodontics*, 34(8), 919–925. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2008.05.001>
- Shimizu, E., Jong, G., Partridge, N., Rosenberg, P. A., & Lin, L. M. (2012). Histologic observation of a human immature permanent tooth with irreversible pulpitis after revascularization/regeneration procedure. *Journal of Endodontics*, 38(9), 1293–1297. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.017>
- Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B. M., Zhang, C., ... Wang, S. (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine.

*PLoS ONE*, 1(1), 1–8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000079>

Sonoyama, W., Liu, Y., Yamaza, T., Tuan, R. S., Wang, S., Shi, S., & Huang, G. T. J. (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *Journal of Endodontics*, 34(2), 166–171. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2007.11.021>

Steinig, T. H., Regan, J. D., & Gutmann, J. I. (2003). The use and predictable placement of mineral trioxide aggregate® in one-visit apexification cases. *Australian Endodontic Journal*, 29(1), 34–42. <http://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2003.tb00496.x>

Stojicic, S., Zivkovic, S., Qian, W., Zhang, H., & Haapasalo, M. (2010). Tissue dissolution by sodium hypochlorite: effect of concentration, temperature, agitation, and surfactant. *Journal of Endodontics*, 36(9), 1558–1562. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2010.06.021>

Thibodeau, B., Teixeira, F., Yamauchi, M., Caplan, D. J., & Trope, M. (2007). Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, 33(6), 680–689. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2007.03.001>

Thibodeau, B., & Trope, M. (2007). Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatric Dentistry*, 29(1)

Torabinejad, M., & Chivian, N. (1999). Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 25(3), 197–205. [http://doi.org/10.1016/s0099-2399\(99\)80142-3](http://doi.org/10.1016/s0099-2399(99)80142-3)

Torabinejad, M., & Parirokh, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-part II: leakage and biocompatibility investigations. *Journal of Endodontics*, 36(2), 190–202. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.010>

- Torabinejad, M., Walton, R. E., & Faoud, A. F. (2015). *Endodontics: Principles and Practice* (5th ed.). Saunders, pp 48-65.
- Torabinejad, M., & Turman, M. (2011). Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: A case report. *Journal of Endodontics*, 37(2), 265–268. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2010.11.004>
- Trevino, E. G., Patwardhan, A. N., Henry, M. A., Perry, G., Dybdal-Hargreaves, N., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. (2011). Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of Endodontics*, 37(8), 1109–1115. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.013>
- Wigler, R., Kaufman, A. Y., Lin, S., Steinbock, N., Hazan-Molina, H., & Torneck, C. D. (2013). Revascularization: A treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *Journal of Endodontics*, 39(3), 319–326. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.014>
- Wilson, M. (1996). Susceptibility of oral bacterial biofilm to antimicrobial agents. *J Med Microbiol*, 44(2), 79–87. <http://doi.org/10.1099/00222615-44-2-79>
- Windley III, W., Teixeira, F., Levin, L., Sigurdsson, A., & Trope, M. (2005). Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *Journal of Endodontics*, 31(6), 439–443. <http://doi.org/10.1097/01.don.0000148143.80283.ea>
- Yamauchi, N., Yamauchi, S., Nagaoka, H., Duggan, D., Zhong, S., Lee, S. M., ... Yamauchi, M. (2011). Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, 37(3), 390–397. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2010.11.010>
- Yu, C., & Abbott, P. (2016). Responses of the pulp, periradicular and soft tissues following trauma to the permanent teeth. *Australian Dental Journal*, 61, 39–58. <http://doi.org/10.1111/adj.12397>

Zhang, R., Cooper, P. R., Smith, G., Nor, J. E., & Smith, A. J. (2011). Angiogenic activity of dentin matrix components. *Journal of Endodontics*, 37(1), 26–30. <http://doi.org/10.1016/j.joen.2010.08.042>