



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TRATAMENTO DE DENTES NECROSADOS COM ÁPEX IMATURO:
REGENERAÇÃO OU APEXIFICAÇÃO?**

Trabalho submetido por

Margarida da Costa Estácio Constantino

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Novembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TRATAMENTO DE DENTES NECROSADOS COM ÁPEX IMATURO:
REGENERAÇÃO OU APEXIFICAÇÃO?**

Trabalho submetido por

Margarida da Costa Estácio Constantino

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Luísa Bandeira Lopes

e co-orientado por

Mestre João Albernaz Neves

Novembro de 2021

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Doutora Luísa Bandeira Lopes e ao meu co-orientador Mestre João Albernaz Neves, pela prontidão em me ajudarem, pela disponibilidade e paciência. Foram incansáveis. Um grande obrigada.

À minha mãe, por me mostrar a paixão por esta área. Por ser o meu ídolo e também a pessoa mais importante da minha vida. És um sucesso e uma inspiração.

Às minhas amigas, as Margaridas, a Inês, a Marta, a Mariana, a Jessica, e a Bea. Com elas partilhei os melhores momentos ao longo destes 5 anos. Sem vocês não teria conseguido.

Ao meu namorado, por ter sempre a palavra certa nos momentos mais difíceis, por me apoiar, e por me motivar sempre a ambicionar mais.

À minha irmã, mais que uma companheira de vida, uma melhor amiga com quem posso contar para tudo.

À Pipa, por ser um poço de motivação, com uma energia contagiante, e que é também como uma irmã para mim.

RESUMO

A necrose pulpar em dentes permanentes com rizogénese incompleta são um grande desafio para o médico dentista do ponto de vista da reabilitação, pois o canal apresenta uma divergência apical, impedindo uma correta instrumentação e obturação. Além disso, as paredes dentinárias finas deixam o dente muito suscetível a fraturas, durante e após o tratamento. O tratamento mais utilizada para estes casos é a apexificação com MTA, que permite a formação de uma barreira apical porosa. Contudo, as paredes dentinárias continuam frágeis uma vez que não terminaram o seu desenvolvimento. Uma alternativa de tratamento mais recente é o procedimento endodôntico regenerativo. Esta técnica consiste na descontaminação do canal seguida da indução de um coágulo de sangue apical e a do selamento coronário com um material bioactivo e osteoindutor. O procedimento endodôntico regenerativo, embora mais complexo, favorece a rizogénese, ou seja, o encerramento apical e o aumento do comprimento e da espessura das paredes de dentina. Porém esta técnica ainda não é tão previsível quanto a apexificação. Mais estudos são necessários, para compreender os mecanismos de formação do novo tecido e obter resultados mais previsíveis. Apesar dos avanços científicos na área da regeneração pulpar, o tratamento de dentes com rizogénese incompleta e necrose pulpar ainda permanece um desafio.

Palavras-chave: Apexificação, Regeneração, Hidróxido de cálcio, MTA, Cimentos Biocerâmicos, Apexogénese, Revascularização, Ápex imaturo.

ABSTRACT

Pulp necrosis in permanent teeth with incomplete rhizogenesis remains a great challenge to the dentist from the rehabilitation point of view due to the canal's apical divergence, making it demanding to perform a correct instrumentation and filling. In addition, thin dentin walls make the tooth very susceptible to fracture during and after treatment. The most common treatment is an apexification with MTA, which allows the formation of an apical barrier. However, root canal walls remain fragile as they have not finished their development. A newer treatment alternative is the regeneration procedure. This technique consists of disinfection of the canal followed by the induction of an apical blood clot and coronary sealing with a bioactive and osteoinductive material. The regeneration procedure, although more complex, favors apical closure and promotes the increase of length and thickness of the dentin walls. However, this technique is still not as predictable as apexification. Further studies are needed to understand the mechanisms of new tissue formation and obtain more predictable results. Despite scientific advances in the field of pulp regeneration, the treatment of teeth with incomplete rhizogenesis and pulp necrosis still remains a challenge.

Keywords: Apexification, Regeneration, Calcium Hydroxide, MTA, Bioceramic Cements, Apexogenesis, Revascularization, Immature Apex.

ÍNDICE:

I.INTRODUÇÃO.....	11
II.DESENVOLVIMENTO.....	15
1. Necrose pulpar em dentes imaturos.....	15
2.Apexificação vs regeneração.....	16
2.1 Definição.....	16
2.1.1 Apexificação.....	16
2.1.2 Procedimento endodôntico regenerativo.....	18
2.2 Protocolos.....	22
2.2.1 Protocolo de apexificação.....	22
2.2.2 Regeneração.....	26
2.3 Vantagens e desvantagens	29
2.3.1. Apexificação.....	29
2.3.2 Procedimento endodôntico regenerativo.....	26
2.4 Composição química e propriedades biológicas.....	32
2.4.1 Hidróxido de Cálcio.....	32
2.4.1.1 O efeito do hidróxido de cálcio na cicatrização do tecido periapical.....	34
2.4.1.2. O efeito antimicrobiano.....	35
2.4.1.3. A biocompatibilidade do hidróxido de cálcio.....	35
2.4.2 Cimentos biocerâmicos.....	36
2.4.2.1 MTA.....	36
2.4.2.1.1 Propriedades Químicas.....	37
2.4.2.1.2 Propriedades Físicas	38
2.4.2.1.3 MTA na Apexificação.....	38
2.4.2.1.4 MTA no procedimento endodôntico regenerativo.....	38
2.4.2.2 Biodentine	39
2.5 Taxa de Sucesso e de sobrevivência.....	40
2.6 Perspetivas futuras	43
III. CONCLUSÃO.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1 - Radiografia de dente necrosado com ápex imaturo (Imagem cedida pelo Dr. João Neves).....	18
Figura 2 - Radiografia de uma apexificação (Imagem cedida pelo Dr. João Neves).....	18
Figura 3 - CBCT da formação de ponte dentinária após REP (Imagem cedida pela Dra. Luisa Bandeira Lopes).....	20
Figura 4 - CBCT do encerramento do ápex (apexogénese) após REP (Imagem cedida pela Dra. Luísa Bandeira Lopes).....	20

LISTA DE ABREVIATURAS:

AAE: Associação Americana de Endodontia

ATPase: Adenosinatrifosfatase

CBCT (Cone Beam Computer Tomography)

CRCS: Calciobiotic Root Canal Sealer

DPSC: Células Estaminais da Polpa Dentária

GMTA: Grey Mineral Aggregate Trioxide

HCa: Hidróxido de Cálcio

MTA: Mineral Aggregate Trioxide

PDLSC: Células Estaminais do Ligamento Periodontal

PER: Procedimento Endodôntico Regenerativo

PTA: Pasta Tripla Antibiótica

SCAP: Células Estaminais da Papila Apical

SHED: Células Estaminais de Dentes Decíduos Esfoliado

WMTA: White Mineral Aggregate Trioxide

INTRODUÇÃO:

A vitalidade pulpar em dentes permanentes com rizogênese incompleta é essencial para a formação contínua da raiz. Quando a vitalidade é perdida, há uma interrupção no desenvolvimento e crescimento radicular. A raiz fica com um comprimento desfavorável, bem como com uma parede dentinária fina e um ápex aberto. Desta forma, a interrupção do crescimento radicular cria adversidades para a seleção da melhor abordagem terapêutica dado que dificulta as técnicas de preparação e obturação canalar, e aumenta o risco de extravasamento de material de obturação para os tecidos periapicais (Gupta et al., 1999; Kratunova & Silva, 2018; Smith, 1982).

O tratamento endodôntico de dentes permanentes imaturos com polpa necrótica é um procedimento clínico desafiador. Desde as últimas décadas, esses dentes têm sido tratados por procedimentos de apexificação, contudo apresentam como desvantagem o compromisso do desenvolvimento radicular, espessamento da dentina radicular e comprometimento da relação coroa-raiz. À luz destas considerações, o Procedimento Endodôntico Regenerativo (PER) é descrito como "procedimentos de base biológica projetados para substituir a estrutura danificada" (ESE), e tem como objetivo fornecer um ambiente adequado para promover a regeneração / reparo natural com paredes de dentina pulpar funcionais e encerramento apical (Velmurugan et al., 2014).

A necrose pulpar de um dente permanente imaturo, decorrente de cárie ou trauma, impede o posterior desenvolvimento radicular do dente. O desenvolvimento radicular é um processo demorado e complexo, aliás uma raiz não totalmente formada com um ápex aberto, é uma das características mais comuns em dentes traumatizados ou com lesão de cárie com envolvimento pulpar devido à necrose da polpa. Adicionalmente, a perda de vitalidade pulpar antes da conclusão da deposição de dentina ocasiona paredes dentinárias finas e, consequentemente deixa a raiz mais fraca e propensa a fraturas, sendo que também leva a uma menor proporção coroa-raiz. Portanto, a seleção de tratamento deve ser adequada de forma a promover a vitalidade destes dentes até que ocorra a sua maturação radicular. Há alguns anos que a primeira linha de tratamento para este problema é a apexificação tradicional (Neha et al., 2011).

O termo "apexificação" é referido pela primeira vez nos anos 60 por Kaiser. A apexificação é uma alternativa não-cirúrgica, que visa induzir uma barreira apical mineralizada

com a finalidade de encerrar o ápex e permitir o tratamento endodôntico tradicional. Para tal, recorre-se a materiais como o hidróxido de cálcio (HCa), e mais recentemente, os cimentos biocerâmicos (Rafter, 2005; Solomon et al., 2015).

No entanto, este tratamento acarreta alguns problemas a longo prazo. A maturidade radicular deixa de ocorrer, e como tal, as raízes ficam frágeis e pouco resistentes à fractura. Para além disso, todas estas barreiras são porosas, sendo o HCa o mais poroso, o que obriga à necessidade de realizar posteriormente o tratamento endodôntico (Guerrero & Berástegui, 2018; Kottoor & Velmurugon, 2013; Velmurugan et al., 2014).

Estudos recentes demonstram também, a eficácia de cimentos biocerâmicos como material para a apexificação. Estes materiais apresentam inúmeras vantagens, tais como: maior biocompatibilidade, maior capacidade antibacteriana, bem como grande estabilidade dimensional, baixa citotoxicidade e elevada força de ligação mecânica (Fonte, 2016).

Contudo, devido às desvantagens da apexificação surgiu uma alternativa à terapia não vital, conhecido por PER, também designado como revascularização, dado ter o potencial de aumentar o comprimento da raiz, o espessamento das paredes dentinárias e o encerramento apical (Ong et al., 2020).

Este processo é realizado pela criação de um coágulo de sangue que irá transportar células estaminais existentes no espaço pulpar, na papila apical e nos tecidos periapicais para promover a sua recuperação, multiplicação, diferenciação e restabelecimento da função (Huang, 2009; Wigler et al., 2013), havendo também uma estimulação das células estaminais sobreviventes da polpa, mesmo em condições de necrose, promovendo assim a regeneração dos tecidos (Chandki et al., 2012; Garcia-Godoy & Murray, 2012; Moreno, 2020).

A terapia pulpar vital inclui o PER e a pulpotomia parcial, que visam a rizogénese. Vários relatos de casos dão a esses procedimentos um bom prognóstico como alternativa à apexificação. Estes procedimentos obrigam a um ambiente livre de infeção e tecido necrótico, pelo que a desinfeção é um passo de suma importância (Lopes et al., 2021).

A regeneração pode ser realizada por meio da atividade das células da polpa, do periodonto, do sistema vascular e do sistema imunológico. A maioria das terapias usa a própria polpa ou células vasculares do hospedeiro para regeneração, embora outros tipos de terapias

com células estaminais de origem dentária estejam em desenvolvimento (Garcia-Godoy & Murray, 2012).

Apesar da falta de estudos histológicos que comprovem a eficácia deste tratamento, os resultados têm se demonstrado positivos (Torabinejad et al. 2014).

Desta forma, dada a complexidade, limitações, vantagens e desvantagens de possíveis abordagens terapêuticas para estes dentes, definiu-se como objectivo, a avaliação do estado da arte em relação às possíveis opções de tratamentos em dentes permanentes necrosados com ápex imaturo. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados, tais como a MEDLINE via PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus e revistas de referência da área, utilizando como termos de pesquisa: pulpar regeneration, permanent immature tooth, apexification, apexogenesis, MTA, calcium hydroxide, necrotic tooth, revascularization, blood clot.

I. DESENVOLVIMENTO

1. NECROSE PULPAR EM DENTES PERMANENTES IMATUROS

A necrose pulpar em dentes permanentes imaturos pode ser desencadeada por inúmeros fatores, desde lesões de cárie, traumatismos e anomalias da estrutura dentária, como por exemplo, um *dens in dent* ou uma invaginação de esmalte. Segundo o estudo feito por Torabinejad (2017), o motivo predominante é o traumatismo dentário e os dentes mais afectados são os anteriores (Torabinejad et al., 2017; Lopes et al., 2021).

Desta forma, quando há interrupção do desenvolvimento radicular, o objetivo é manter a vitalidade pulpar, pois só assim é possível que o desenvolvimento da raiz continue (Shabahang, 2013).

Este desenvolvimento radicular é de suma importância, e apresenta 3 principais objectivos: o aumento do comprimento da raiz, o aumento da espessura das paredes dentinárias e o encerramento apical. Dentro destes pontos, o encerramento apical é o mais comum (Torabinejad et al., 2017).

Parece haver uma correlação entre a história clínica do dente e o desenvolvimento da raiz, quanto mais longa for a duração da necrose pulpar, menor o desenvolvimento radicular após o PER (Nosrat et al., 2012).

Ao contrário dos dentes com maturidade radicular, a necrose pulpar de um dente permanente imaturo com inflamação apical não impede a presença de células progenitoras pulpares residuais no terço apical do canal radicular (Wigler et al., 2013).

São então os principais desafios encontrados no tratamento de dentes com rizogénese incompleta: a parede de dentina fina, que leva facilmente a fraturas radiculares durante o desbridamento do canal, um foramen apical não convergente que torna o desbridamento químico-mecânico do tratamento endodôntico tradicional difícil, e um elevado risco de sobre-extensão da gutta-percha para o tecido periapical durante a obturação do canal. Para além de tudo isto, os pacientes são jovens quando estes problemas ocorrem, e portanto ficam nervosos, assustados e impacientes durante o tratamento (Wigler et al., 2013) tornando mais complicado qualquer abordagem terapêutica (Nicoloso et al., 2019).

2. APEXIFICAÇÃO VS. REGENERAÇÃO

A apexificação e a regeneração, apesar de serem dois tratamentos distintos com resultados diferentes, têm como objetivo comum tratar o dente permanente imaturo necrótico. A decisão terapêutica depende da situação clínica, dos resultados desejados do tratamento e do desempenho e destreza do médico dentista, apresentando cada um deles vantagens e desvantagens (Boufdil et al, 2020).

2.1 DEFINIÇÃO

2.1.1 APEXIFICAÇÃO:

A apexificação é um procedimento que visa preservar e tratar, não-cirurgicamente, dentes imaturos permanentes necrosados. Tem como objetivo promover a formação de uma barreira apical calcificada, de forma a encerrar o ápex aberto, para que não haja extravasamento dos materiais (Huang, 2009; Rafter, 2005).

No passado, as técnicas de tratamento do ápex imaturo em dentes não vitais limitavam-se ao ajuste personalizado do preenchimento com pastas. Vários autores descreveram também o uso de cones de guta-percha personalizados, no entanto isso não era aconselhável, uma vez que a porção apical da raiz é frequentemente mais larga do que a porção coronária, tornando impossível a condensação adequada da gutta-percha. O alargamento suficiente do segmento coronário para tornar seu diâmetro maior do que o da porção apical enfraqueceria significativamente a raiz e aumentaria o risco de fratura. Uma alternativa seria a cirurgia apical, acedendo assim diretamente ao ápex do dente. Contudo esta intervenção tinha várias desvantagens, como a dificuldade de se obter o selamento apical necessário com paredes finas, frágeis e irregulares. Como consequência destas limitações anatómicas, as paredes podem fraturar durante a preparação da retrocavidade ou condensação do material de preenchimento (Rafter, 2005; von Arx, 2011).



Figura 1 - Radiografia de dente necrosado com ápex imaturo (Imagem cedida por Dr. João Neves)

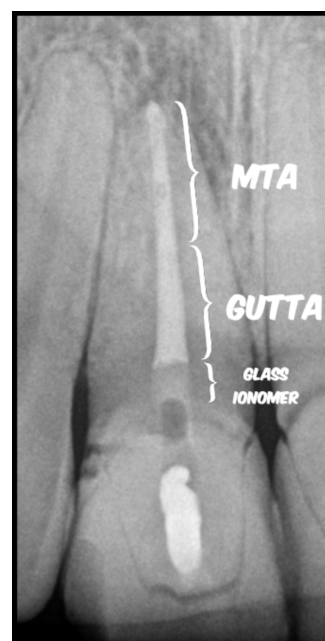


Figura 2 - Radiografia de uma apexificação (Imagem cedida por Dr. João Neves)

Assim, surgiu a apexificação, tendo sido considerada como o tratamento padrão de dentes imaturos necrosados, uma vez que induzia a formação de uma barreira apical calcificada. Foram surgindo materiais que tivessem em conta a capacidade de selamento, biocompatibilidade, potencial de indução de tecido duro e a capacidade de se solidificar na presença de humidade, sendo o MTA o material de escolha para esta técnica de barreira durante muitos anos. (Nosrat et al., 2012).

Contudo, apesar de todas as vantagens do MTA, este também apresenta desvantagens como a presença de descoloração dentária, devido à presença de óxido de bismuto. Porém, verificou-se que em cimentos que não incorporam óxido de bismuto na sua composição, a descoloração não ocorria, como por exemplo o Biodentine (Marciano et al., 2015).

Para criar esta barreira são utilizados vários materiais, sendo estes o HCa, o e os cimentos biocerâmicos (p.e. MTA, Biodentine, etc.).

A técnica mais tradicional tem como protocolo aplicações repetidas e prolongadas de HCa, mas apesar deste tratamento ser bem sucedido apresenta diversas desvantagens como ser

um tratamento longo, não proporcionar deposição de dentina radicular, deixando esta frágil, com um consequente risco acrescido de fratura radicular (Nosrat et al., 2012).

Porém, apesar de o uso de técnicas de apexificação com HCa ou MTA como um plug apical tenha o potencial de minimizar a extrusão apical do material de preenchimento, eles pouco contribuem para aumentar a resistência das paredes dentinárias (Wigler et al., 2013).

Aliás, segundo Wigler et al. (2013), a frequência de fraturas da raiz cervical era consideravelmente mais alta em dentes imaturos endodonciados do que em dentes maduros e variava entre incidências de 28 a 77%, de acordo com o estadio de desenvolvimento da raiz. Desta forma, houve necessidade de procurar alternativas a esta abordagem terapêutica, surgindo a possibilidade de preservar a vitalidade pulpar dos dentes imaturos envolvidos em traumatismo dentário ou cárie profunda, no contexto da endodontia regenerativa.

2.1.2 PROCEDIMENTO ENDODÔNTICO REGENERATIVO

No âmbito da endodontia regenerativa em dentes permanentes com rizogênese incompleta surge o PER, também conhecido como revascularização pulpar, ou revitalização pulpar ou regeneração pulpar, pois fornece uma abordagem de tratamento alternativa que visa aplicar os avanços da engenharia de tecidos para a regeneração do complexo dentino-pulpar. O objetivo desta terapia é tratar com sucesso esses casos complexos, regenerando o tecido pulpar funcional permitindo o desenvolvimento radicular (Lopes et al., 2021).

Ao longo dos anos foram e são usados vários termos para descrever o mesmo tratamento. O uso do termo “revascularização” foi adaptado por Iwaya et al. (2001) e utilizado por outros autores para descrever a cura clínica de abscessos periapicais e a formação contínua de raízes em dentes imaturos com polpas não vitais. Huang & Lin (2008) consideraram que “revascularização” não correspondia ao processo real. Por sua vez, o termo 'revitalização' era usado em estudos anteriores que tentavam reviver os tecidos no espaço pulpar talvez descreveria o fenómeno com mais precisão (Nevins et al., 1978).

O conceito de regeneração pulpar foi posteriormente utilizado em dentes que sofreram uma avulsão e foram posteriormente reimplantados. É bem estabelecido que em dentes imaturos avulsionados e reimplantados, a revascularização da polpa seguida pelo

desenvolvimento contínuo da raiz pode ocorrer (em circunstâncias ideais), contudo acreditava-se anteriormente que a regeneração não era possível em dentes permanentes imaturos que apresentavam infecção (Wigler et al., 2013).

Embora a previsibilidade desse procedimento e a verdadeira natureza do tecido que se desenvolveu no pós-tratamento fossem desconhecidos, acreditava-se que os benefícios do procedimento, quando bem-sucedido, justificam a tentativa, visto que, com o possível aumento de comprimento e espessura das paredes do canal, há o aumento da resistência do dente. Adicionalmente, o procedimento é tecnicamente simples, baixo custo e adaptado aos instrumentos e medicamentos atualmente disponíveis (Wigler et al., 2013).



Figura 3 - CBCT da formação de ponte dentinária após REP (Imagem cedida pela Prof. Doutora. Luísa Bandeira Lopes)



Figura 4 - CBCT do encerramento do ápex (apexogénese) após REP (Imagem cedida pela Prof. Doutora. Luísa Bandeira Lopes)

O sucesso da endodontia regenerativa está dependente de fatores como a ausência de infecção intracanal, bom selamento coronário para prevenir a reinfecção, bem como criar um “esqueleto” (designado habitualmente de “*scaffold*”) físico para promover o crescimento e a diferenciação celular, bem como moléculas sinalizadoras para o crescimento de células estaminais (Spring, 2013).

Até hoje foram isolados e caracterizados quatro tipos de células estaminais dentárias humanas:

1. Células estaminais da polpa dentária (DPSCs),
2. Células estaminais de dentes decíduos esfoliados (SHED)
3. Células estaminais da papila apical (SCAP)
4. Células estaminais do ligamento periodontal (PDLSCs)

Os dentes com raízes imaturas têm um abundante fornecimento de sangue próximo ao ápex, e as células estaminais indiferenciadas circundantes possuem um excelente potencial de cura (Huang, 2009).

A presença das células estaminais provenientes do ligamento periodontal parecem explicar a formação de cemento no interior das paredes do canal radicular e foramen apical que se desenvolveu após o PER (Wigler et al., 2013).

A indução de hemorragia e subsequente formação de coágulo sanguíneo serve de *scaffold* para a migração das células periapicais, incluindo as células estaminais mesenquimais, para o canal radicular, com o objetivo de induzir a formação de novo tecido dentro do espaço radicular (Kottoor & Velmurugan, 2013).

A maioria dos artigos refere que o *scaffold* ocorre através da estimulação do ápex do dente de forma a que haja hemorragia no interior do canal. Outras alternativas para a formação desta estrutura ocorrem pela indução de outras substâncias tais como o plasma rico em plaquetas, fibrina rica em plaquetas ou o fator de crescimento de fibroblasto básico. Com este suporte o dente tem a capacidade de desenvolver novos tecidos (Gathani & Raghavendra, 2016).

O PER é um procedimento com base biológica projetado para remover o complexo pulpar necrosado e, como tal, fornecer um ambiente adequado para a promoção e a regeneração natural de um complexo polpa-dentina funcional, para além do encerramento apical. Como tal, é necessária a ausência de bactérias e de tecido pulpar necrótico no espaço interior do canal, bem como a presença de células scaffold e um selamento coronário adequado (Nosrat et al., 2012).

Diversos casos clínicos têm demonstrado a carência de estudos científicos relativamente à capacidade de diagnóstico em dentes permanentes com o ápex aberto; mesmo dentes com infecção periapical são passíveis de ser submetidos ao PER devido ao protocolo de desinfecção que reduz a carga bacteriana e viabiliza o PER. o facto do PER permitir aumentar quer o comprimento, quer a espessura radicular, parece provar a existência de tecido vital na região apical e/ou periapical (Camp, 2008; Huang, 2009). Segundo Wigler et al. (2013), quanto maior o foramen, maior a oportunidade para o crescimento interno de um novo suprimento de sangue e o restabelecimento de novo tecido.

A regeneração, que deve ocorrer após o PER, refere-se à restauração da arquitetura e função originais do tecido. A formação de tecido semelhante à polpa dentro do canal radicular é observada onde as células se diferenciam em odontoblastos capazes de secretar dentina tubular. Do ponto de vista do clínico, se é realmente polpa ou não, pode ser irrelevante, desde que o comprimento e a espessura da raiz sejam aumentados pela aposição do tecido mineralizado e a saúde do osso alveolar seja mantida

A regeneração, que deve ocorrer após a PER, refere-se à restauração da estrutura original e função do tecido. Um tecido semelhante à polpa é formado no canal radicular e as células diferenciam-se em odontoblastos que podem secretar dentina tubular. Do ponto de vista clínico, pode não importar se é realmente polpa dentária, desde que o comprimento e a espessura da raiz aumentem pela deposição de tecido mineralizado, e o osso alveolar se mantenha saudável (Altafi et al., 2017; Galler et al., 2016; Huang et al., 2010).

Segundo a AAE, estas são as características comuns de casos com resultados clínicos bem-sucedidos após o PER:

1. Paciente jovem
2. Polpa necrótica e ápex imaturo
3. Mínima ou nenhuma instrumentação das paredes dentinárias
4. Colocação de um medicamento intracanal
5. Criação de um coágulo sanguíneo ou *scaffold* de proteína no canal
6. Selamento coronário eficaz (Spring, 2013)

Adicionalmente às vantagens referidas anteriormente, o PER é um tratamento conservador e reversível que permite, inclusivamente, a realização de protocolos de apexificação no caso de insucesso da primeira abordagem (Flake et al., 2014).

2.2 PROTOCOLOS:

O tratamento pulpar de um dente durante o período da rizogénese constitui um desafio para o médico dentista, sendo o diagnóstico de suma importância com o objectivo de aplicar a abordagem terapêutica mais adequada, tendo sido assim propostos diversos protocolos de tratamento (Jeeruphan et al., 2012).

2.2.1 PROTOCOLO DA APEXIFICAÇÃO:

A apexificação tem como objetivo induzir a formação de uma barreira calcificada nas raízes com rizogénese incompleta, e o diagnóstico prévio correto é fundamental (Murray, 2015).

Assim, e segundo Murray (2015), é necessário sabermos em que casos se pode aplicar este tratamento:

1. Têm de ser dentes necrosados, com resposta negativa aos testes de sensibilidade e sem indicação para outros tipos de tratamentos endodônticos
 2. Dentes permanentes, imaturos e com ápex aberto sem necessidade de reforço das paredes para evitar a fractura
 3. O paciente deve ter entre 7 e 16 anos e estar acompanhado por um adulto
- Esta abordagem terapêutica pode ser realizada de 2 formas:

- Protocolo de apexificação com HCa

O protocolo proposto por Beslot-Neveu et al (2011) é composto por 6 ou 7 sessões, sendo o acompanhamento durante um período de 12 meses.

Primeira consulta

1. Diagnóstico de necrose pulpar, exames clínicos e radiográficos. O consentimento informado por escrito é obtido de ambos os pais e da criança
2. Anestésiar com articaína e colocar o isolamento absoluto
3. Preparar a cavidade de acesso
4. Estabelecer o comprimento do canal
5. Irrigar com hipoclorito de sódio a 3%

6. A limpeza e instrumentação deve ser cuidada e ligeira para evitar o alargamento do canal e o enfraquecimento das paredes radiculares: é apenas para remover os restos da polpa
7. Secar o canal com cones de papel
8. Misturar o pó de HCa com uma solução anestésica
9. Preencher a porção apical da raiz com HCa e condensar com um plugger
10. Continuar a preencher até ao preenchimento completo do canal, secando o excesso de humidade com cones de papel esterilizados
11. Fazer raio-x de controlo
12. Restaurar temporariamente com ionómero de vidro de resina modificada

Segunda consulta: passados 15 dias

13. Anestesiocar e colocar o isolamento absoluto;
14. Retirar todo o HCa
15. irrigar e recorrer a limas ultrassónicas para a remoção do material

Terceira consulta: passados 21 dias

1. Consulta de controlo clínico e radiográfico

Quarta consulta: passados 3 meses

1. Controlo clínico e radiográfico
2. Renovação do HCa

Quinta consulta: passados 6 meses

1. Controlo clínico e radiográfico
2. Renovação do HCa, ou, caso já haja uma barreira apical formada, preencher o remanescente do canal com gutta percha

Sexta consulta: passados 12 meses

1. Controlo clínico e radiográfico. (Beslot-Neveu et al., 2011)

- Protocolo de Apexificação com MTA

As etapas para realizar a apexificação com MTA segundo Murray (2015) são:

Primeira Consulta de tratamento

1. Radiografia de pré-tratamento e um exame radiográfico CBCT (Cone Beam computer Tomography) do dente e dos tecidos adjacentes
2. Verificar se há edema e outras patologias. Sondar ao redor das margens do dente para localizar defeitos, tais como reabsorções cervicais ou perfurações. Se for identificado algum, ele deve ser restaurado para selar o acesso aos canais radiculares

3. Usar um bloqueio anestésico local para anestesiá-los os dentes envolvidos
4. Isolamento absoluto com dique de borracha
5. Preparar a abertura coronária. É importante que a abertura esteja na proporção correta com o tamanho do canal para permitir a instrumentação do canal e os procedimentos de preenchimento
6. Desinfetar todo o canal radicular com 10 ml de hipoclorito de sódio diluído a 1,25% por 1 min. Diluir o HCl a 1,25% para reduzir sua toxicidade. Irrigação cuidada e aspiração imediata, de maneira a reduzir a possível extrusão através do foramen apical
7. Secar os canais com pontas de papel
8. Medir o comprimento de trabalho dos canais com uma lima usando uma radiografia periapical (não confiar no localizador apical para medir o comprimento de trabalho do canal radicular de dentes imaturos, pois não é fiável em dentes com ápex aberto)
9. Instrumentar o canal radicular, se necessário, para remover a polpa necrótica, mas evitar enfraquecer a dentina do canal radicular por instrumentação excessiva
10. Secar os canais com cones de papel
11. Irrigar com EDTA 17% por 1 min
12. Secar os canais com pontas de papel
13. Lavar o EDTA 17% dos canais radiculares com hipoclorito de sódio diluído a 1,25% por 30 segundos
14. Secar os canais com pontas de papel
15. Condicionar as paredes do canal radicular com EDTA 17% por 1 min
16. Secar os canais com pontas de papel
17. Lavar o EDTA dos canais radiculares com hipoclorito de sódio diluído a 1,25% durante 30s
18. Seque os canais com pontas de papel
19. Aplicar MTA na porção apical do canal radicular. É opcional colocar uma bola de algodão húmido acima do MTA durante uma semana para garantir que ele endurece.
20. O uso de cimento endodôntico não é necessário uma vez que o MTA selou o canal radicular
21. Cobrir o MTA com um material temporário, como Cavit ou cimento de ionômero de vidro
22. Fazer uma radiografia pós-operatória

Segunda consulta de tratamento:

1. Fazer uma radiografia pré-operatória e verificar se há alterações desde a consulta anterior. Se uma radiolusência periapical apareceu ou aumentou de tamanho, pode ser necessário administrar antibióticos orais. O canal radicular terá que ser desinfetado novamente.
2. Verificar se há edema e lesões. Sondar ao redor das margens do dente para localizar defeitos; se algum for identificado, deve ser restaurado para vedar o acesso aos canais radiculares
3. Não perder tempo a verificar a sensibilidade do dente
4. Usar um bloqueio anestésico local para anestesiá-los os dentes envolvidos
5. Colocar o isolamento absoluto
6. Remover a bola de algodão e restaurar o dente com um ionômero de vidro modificado por resina para ajudar a prevenir a microinfiltração, com uma restauração de revestimento de resina composta ou substituição de coroa inteira, dependendo da da reabilitação mais adequada

Consultas de follow-up:

1. Se o paciente apresentar algia ou a edema do tecido deve-se considerar um retratamento, como uma nova apexificação ou outro tratamento endodôntico mais adequado
2. Não é esperado que o dente continue o seu crescimento e desenvolvimento As consultas de follow-up devem realizar-se de 6 em 6 meses por pelo menos 5 anos

Algumas considerações que se podem ter em conta com o protocolo apresentado: recentemente, Diogenes et al (2014). avaliaram as concentrações de soluções desinfetantes e medicamentos intracanal. Os autores relataram que a irrigação com NaOCl 1,5% seguida por EDTA 17% e medicamentos intracanales com PTA em concentrações de 0,1-1mg / ml ou HCa com 1mg / ml proporcionam maior sobrevivência de células estaminais da papila apical (SCAP) que podem desempenhar um papel importante na maturação da raiz. Portanto, é provável que as concentrações mais altas de soluções irrigantes usadas por outros autores possam estar a prejudicar o SCAP, impedindo um benefício potencial da maturação radicular. Assim, ainda há necessidade de novas investigações sobre o assunto, pois a maioria das falhas observadas nesses estudos foi decorrente de infecção persistente ou reinfecção (Nicoloso et al., 2019).

Outro ponto de discussão diz respeito à escolha do HCa ou MTA para tratamentos de apexificação. Jeeruphan et al. (2012) observaram um sucesso de 77,3% para HCa e 94,7% para MTA sendo as falhas relacionadas a fraturas catastróficas. É bem conhecido que períodos mais longos de exposição ao HCa podem aumentar a fragilidade da dentina. Este aumento está relacionado com um maior risco de fratura radicular (Nicoloso et al., 2019).

2.2.2 REGENERAÇÃO

O tratamento endodôntico de dentes necrosados com rizogénese incompleta podem ser candidatos ao PER. Esta promissora alternativa de tratamento à apexificação promove o encerramento apical, bem como permite o desenvolvimento radicular. Atualmente existem vários protocolos, contudo ainda não se pode afirmar qual o melhor (Spring, 2013).

Contudo, todos eles afirmam que o controlo de infecção canal radicular é mandatória, bem como mínima instrumentação. Assim, alguns protocolos foram apresentados com diferenças mínimas, não havendo consenso entre autores (Spring, 2013).

Desta forma, a indicação para este tratamento requer uma seleção de casos cuidada. São eles:

1. Dentes com história de trauma ou infectados por cárie, polpa não vital com resposta negativa ao teste de sensibilidade ao frio e sem indicação para outros tratamentos endodônticos.
2. Dentes permanentes e imaturos com um foramen apical aberto.
3. Pacientes entre os 7 e 16 anos e pais / responsáveis dispostos a levá-los a várias consultas.

Este tratamento pode-se realizar em duas ou mais consultas. A sequência clínica definida por Spring (2013) é:

Primeira consulta:

1. Anestesia local e isolamento absoluto com dique de borracha
2. Irrigar com hipoclorito de sódio 20 mL por canal de baixas concentrações (1,5%) durante 5 minutos: para este passo deve se utilizar uma agulha com a ponta fechada, para minimizar a possibilidade de extrusão para o espaço periapical

3. Depois, irrigar com EDTA (também 20mL por canal durante 5 minutos). Para este passo, utiliza-se uma agulha de irrigação posicionada a um milímetro do final da raiz, para minimizar a citotoxicidade para as células estaminais presentes nos tecidos apicais
4. Secar os canais com cones de papel
5. Com uma seringa, colocar no canal HCa, pasta bi ou tri-antibiótica (PTA)
6. No caso de se optar pela PTA, o médico dentista deve certificar-se que esta fica abaixo da JAC, para evitar a descoloração da coroa, caso a PTA apresenta na sua composição minociclina
7. Restaurar 3 ou 4 mm com Cavit, IRM, ionómero de vidro ou outro material de restauração temporário

Segunda consulta após 1-4 semanas:

1. Confirmar a ausência de sintomatologia e que a infecção não persiste. (Caso persista, renovar a medicação intracanal e deixar actuar mais tempo ou alterar a medicação intracanal)
2. Proceder à anestesia local sem vasoconstrictor uma vez que assim será mais fácil estimular o sangramento apical. (3% mepivacaina sem vasoconstrictor)
3. Isolamento absoluto com dique de borracha
4. Irrigar com 20 mL de edta (17%), para a medicação intracanal e libertar os fatores de crescimento provenientes da dentina (devido à irrigação com EDTA e ao coágulo de sangue proveniente dos tecidos periapicais)
5. Secar com cones de papel
6. Provocar hemorragia nos canais através de sobre-instrumentação. Para este passo podemos recorrer a uma lima K pré curvada, fazendo-a trespassar 2mm do ápex. O objetivo é encher o canal com sangue até à junção amelo-cementária. Existe uma alternativa à formação deste coágulo: usar plasma rico em plaquetas, fibrinas ricas em plaquetas ou uma matriz de fibrina autóloga
7. Parar a hemorragia a um nível que permita 3-4 mm de restauração provisória. Se necessário colocar uma matriz reabsorvível por cima do coágulo e aplicar MTA branco como material de barreira. Por cima do MTA coloca-se uma camada de 3-4mm de ionómero de vidro e fotopolimeriza-se durante 40 segundos. Nos casos em que a

estética importa devem se considerar alternativas ao MTA, tais como as novas gerações de Biocerâmicos (p.e. Biodentine, Totalfill®, etc.)

O follow-up do tratamento deve ser realizado aos 6, 12, e 24 meses após o tratamento. Nos casos de sucesso, passados 6 a 12 meses após o tratamento, observa-se a resolução da radiotransparência apical. Passados entre 12 a 24 meses, verifica-se um aumento da espessura das raízes, mas ainda sem aumento aparente do comprimento. Após os primeiros dois anos é apenas necessário realizar o follow-up anualmente. É bastante recomendado o recurso ao CBCT para a avaliação da evolução inicial (Spring 2013).

Algumas considerações que se podem ter em conta com o protocolo apresentado:

O hipoclorito de sódio apresenta bons resultados enquanto irrigante devido às suas excelentes propriedades antibacterianas e capacidade de dissolução de tecido orgânico. São recomendadas concentrações inferiores a 2%, pois em concentrações elevadas, este dissolve as células estaminais remanescentes da polpa, o que irá impedir a regeneração (Velmurugan et al., 2014).

A última irrigação deve ser realizada com EDTA ou ácido cítrico, uma vez que, devido às suas capacidades quelantes, estes disponibilizam uma maior quantidade de fatores de crescimento e de células “scaffold” presentes na dentina (Velmurugan et al., 2014).

Quando é utilizada medicação intracanal, aplica-se uma PTA composta por minociclina, metronidazol e ciprofloxacina. Esta pasta tem sido bem sucedida na eliminação de bactérias intracanales patogénicas e tem vindo a melhorar o prognóstico no tratamento de dentes permanentes imaturos não vitais, uma vez que, em comparação com o HCa, esta pasta induz uma resposta inflamatória e angiogénica exuberante e aumenta a vascularização. No entanto, a minociclina presente provoca descoloração na coroa clínica e, por este motivo, em casos com comprometimento estético, a minociclina pode ser substituída por cefacloro, que tem igual eficácia antimicrobiana quando comparado com a minociclina. Outra solução pode ser utilizar uma pasta bi-antibiótica, sendo apenas removida a minociclina (Sato et al., 1993; Vijayaraghavan et al., 2012).

Na irrigação intracanal de dentes imaturos a macrocânula EndoVac demonstrou resultar em menor extrusão quando comparado com a microcânula EndoVac ou com a irrigação com uma agulha convencional (Velmurugan et al., 2014).

2.3. VANTAGENS E DESVANTAGENS

2.3.1 APEXIFICAÇÃO

A apexificação, apesar de ser um tratamento válido, tem como desvantagem não promover a formação radicular, apesar de criar o encerramento apical da raiz, mas frágil e sujeita a fraturas (Huang, 2009).

Com relação ao protocolo de apexificação, há tanto vantagens como desvantagens e no entanto existem desvantagens comuns que devemos ter em consideração, tais como: criam uma barreira porosa, selamento inadequado, possível contaminação devido à restauração provisória, paragem do desenvolvimento radicular e possibilidade de fractura (Andreasen et al., 2002; Huang, 2009).

Com relação à apexificação com HCa, o procedimento abriga a várias visitas durante um longo período de tempo, o que obriga a um compromisso dos pais em garantir a assiduidade das consultas. A exposição prolongada da dentina ao HCa prejudica a resistência mecânica do dente (Wigler et al., 2013). Devido ao seu elevado pH, o HCa pode criar lesões na bainha epitelial de Hertwing, uma vez que pode haver indução de necrose tecidual na zona periapical, podendo afetar o tratamento de apexificação. (Albadri et al., 2013; Neha et al., 2011; Shah et al., 2008).

Já relativamente à apexificação com MTA, o período de tempo é menor, o que leva a uma maior adesão por parte dos pacientes, acabando por aumentar o sucesso do tratamento (Huang, 2009; Lin et al., 2016). Demonstra, igualmente, eficácia no selamento apical e biocompatibilidade. É menos tóxico para as células e apresenta taxas de sucesso mais altas. Para além disso tem uma capacidade bactericida e de formação de tecido duro (Ledesma, 2020).

Algumas desvantagens da apexificação com MTA são o seu custo elevado, a pigmentação da coroa e a consistência arenosa dos cimentos hidrofílicos que dificulta a sua inserção. Tem também um tempo de presa prolongado (entre 3 a 4 horas) e é de muito difícil remoção. O tempo de presa longo é uma das principais desvantagens do MTA e isso resulta numa maior solubilidade e microinfiltração (Flores-Ledesma et al., 2016).

2.3.2 PROCEDIMENTO ENDODÔNTICO REGENERADOR

Atualmente, e como alternativa à apexificação, existe o PER que permite a formação de novo tecido vascular e nervoso, no interior do canal, proporcionando o crescimento radicular, o que torna a raiz mais resistente a fraturas (Huang, 2009).

O PER baseia-se no conceito de ‘revascularização’, introduzido por Ostby em 1961, através da criação de um coágulo sanguíneo no terço apical de um canal limpo e desinfetado, utilizando uma lima manual para lá do comprimento de trabalho para o conseguir. Deste modo, Ostby propôs que o coágulo sanguíneo servirá mais tarde de matriz para o desenvolvimento de tecido novo, revascularizando o canal o que permite dar o suprimento sanguíneo necessário ao crescimento de um novo complexo pulpo-dentinário. (Wingler et al., 2013) Acredita-se que isto é possível devido à presença de células estaminais em diferentes locais como na papila apical e bainha epitelial de Hertwing (Huang, 2009).

São necessários três elementos para que a regeneração pulpar ocorra: células estaminais, fatores de crescimento (polipéptidos que estimulam o crescimento celular) e *scaffold* (biomateriais que conferem estrutura às células) (Namour & Theys, 2014).

Estes procedimentos apresentam diversas vantagens em relação à apexificação. Promovem um desenvolvimento completo das raízes e um reforço das paredes dentinárias pela deposição de tecidos duros o que implica um aumento da resistência à fractura (Raju et al., 2014). Se o tratamento falhar há outras opções viáveis (Wingler et al., 2013).

Apesar destas vantagens, a impossibilidade de se obter secções de dente, após a regeneração, para observação histológica, é um *handicap* para perceber e validar este novo procedimento endodôntico (Namour & Theys, 2014).

Dois desafios mantêm-se ainda nos dias de hoje: o estabelecimento de um protocolo de engenharia de tecidos clinicamente aplicável para a regeneração previsível do complexo pulpa-dentina e um protocolo de desinfecção eficiente que elimine completamente a infecção e torne o microambiente do canal radicular propício à multiplicação de células estaminais. Como tal, o resultado histológico do tratamento, tipo e quantidade de tecido recém-formado, são ainda imprevisíveis (Torabinejad et al., 2017).

No entanto, análises histológicas em dentes extraídos por outras razões, após a regeneração, mostram que em alguns casos pode ocorrer cura ou reparação, mas não regeneração. O reparo é definido como a formação de tecido ectópico com perda parcial da função com estudos relatando a formação de tecido fibroso, cimento e osso dentro do canal radicular (Lin & Huang, 2014).

Outras desvantagens são descritas na literatura, tais como, a obliteração do canal radicular, descoloração da coroa, impossibilidade de cimentação de um espigão, e dificuldade de indução de coágulos sanguíneos apresentam-se ainda como desafios. A obliteração do canal pode dificultar o futuro tratamento endodôntico se a técnica de regeneração falhar com o tempo. No entanto, não é recomendado realizar qualquer nova intervenção, a menos que o dente se torne sintomático (Nicoloso et al., 2019).

A descoloração da coroa é um efeito indesejável, principalmente em pacientes jovens (adolescentes), onde a estética é considerada de extrema importância. Este efeito adverso pode estar relacionado com a aplicação de minociclina (presente na PTA) ou do MTA, devido à interação do óxido de bismuto com o colágeno da dentina (Nicoloso et al., 2019).

Existem algumas alternativas que tentam diminuir a descoloração da coroa

- O selamento dos túbulos dentinários da câmara pulpar com agente adesivo dentário antes da colocação de PTA ou MTA.
- A substituição do óxido de bismuto, presente no MTA branco, por outros componentes ou uso de cimentos semelhantes ao MTA, como os novos cimentos Biocerâmicos.
- Realizar branqueamento interno aquando da utilização de PTA, após evidência de maturação radicular do dente.
- Pode-se substituir na PTA a minociclina por cefaclor
- Pode-se aplicar uma pasta bi antibiótica , em que é omitida a minociclina

(Nicoloso et al., 2019; Wigler et al., 2013).

2.4 COMPOSIÇÃO QUÍMICA E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

2.4.1. HIDRÓXIDO DE CÁLCIO

O HCa foi introduzido por Frank (1966) e Heithersay (1975), no tratamento da apexificação. Desde então, este material foi o material mais utilizado e com melhor sucesso a promover a apexificação, até ao aparecimento do MTA (Sáez et al., 2017).

O seu primeiro uso clínico como um material obturador de canais radiculares foi, provavelmente, por Rhoner em 1940. Demorou mais 20 anos para que o HCa se tornasse popular na apexificação, reparo de perfurações e gestão de reabsorções (Desai & Chandler, 2009).

Este é amplamente utilizado como medicamento intracanal, por ser uma substância fortemente alcalina (pH 12.5-12,8), com alta atividade antibacteriana (Sáez et al., 2017).

O HCa é um pó branco inodoro com a fórmula Ca(OH)_2 e peso molecular de 74,08. Possui baixa solubilidade em água, que diminui com o aumento da temperatura. A baixa solubilidade é uma boa característica clínica, pois é necessário um longo período de tempo antes de se tornar solúvel em fluidos teciduais, quando em contacto direto com tecidos vitais. O material é quimicamente classificado como uma base forte, cujas principais ações vêm da dissociação iónica de iões de Ca^{2+} e OH^- . O seu efeito nos tecidos vitais, ativa enzimas teciduais, gerando a indução de deposição de tecido duro e causando um efeito de mineralização. De acordo com Rehman et al. (1996), o HCa dissocia-se em cálcio e iões hidroxila, quando em contato com fluidos aquosos. Acredita-se que os iões hidroxila sejam responsáveis pela natureza altamente alcalina do HCa, que é bactericida (Farhad & Mohammadi, 2005). Os iões hidroxila difundem-se através dos túbulos dentinários e inativam o lipopolissacarídeo bacteriano Gram-negativo (Sáez et al., 2017).

No entanto, o tratamento com HCa com duração superior a 30 dias pode reduzir a resistência da dentina à fratura, devido à sua natureza alcalina, que desnatura algumas das suas proteínas ácidas, que atuam como agentes de união (Farhad & Mohammadi, 2005; Sáez et al., 2017). De facto, vários estudos têm demonstrado que o uso a longo prazo de HCa em dentes imaturos enfraquece a estrutura da raiz (Torabinejad et al., 2017).

O HCa, apesar de ter uma ampla gama de atividade antimicrobiana contra agentes patogênicos endodônticos comuns, é menos eficaz contra *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*. Adicionalmente, é também um agente anti-endotoxinas eficaz. Já o seu efeito nos biofilmes microbianos é controverso, acreditando-se que os efeitos letais do HCa nas células bacterianas sejam devido à desnaturação das proteínas e danos no DNA e nas membranas citoplasmáticas (Mohammadi & Dummer, 2011).

Os mecanismos exatos do HCa são desconhecidos, mas Desai & Chandler, (2009) propôs os seguintes efeitos:

1. O HCa é antibacteriano. Possui um pH muito alto (grupo hidroxila) que estimula a reparação e a calcificação ativa. Há uma resposta degenerativa inicial na proximidade imediata, seguida rapidamente por uma resposta de mineralização e ossificação

2. O pH alcalino do HCa neutraliza o ácido láctico dos osteoclastos e evita a dissolução dos componentes mineralizados dos dentes. Este pH também ativa a fosfatase alcalina, que desempenha um papel importante na formação do tecido duro.

3. O HCa desnatura as proteínas encontradas no canal radicular e torna-as menos tóxicas.

4. O HCa ativa a adenosina trifosfática dependente de cálcio como reação associada à formação de tecido duro.

5. O HCa difunde-se através dos túbulos dentinários e pode comunicar com o espaço do ligamento periodontal para interromper a reabsorção radicular inflamatória e acelerar a cicatrização.

De acordo com Ba-Hattab et al. (2016) o mecanismo de ação do HCa sobre os microorganismos presentes no espaço pulpar ocorre devido à liberação de íons hidroxila num ambiente aquoso é essencial para a ativação do HCa contra microorganismos. Esses íons reagem intensamente com várias biomoléculas devido aos seus radicais livres altamente oxidantes. Como essa reatividade não é específica, os radicais livres provavelmente reúnem-se nos locais de replicação. Os íons hidroxila têm efeitos fatais nas células bacterianas. Eles podem danificar a membrana citoplasmática das bactérias, desnaturar as suas proteínas ou danificar o

DNA. É difícil provar qual destes três mecanismos está maioritariamente envolvido na morte de células bacterianas após sua exposição a esta uma base forte. Uma vez que as enzimas estão localizadas na membrana citoplasmática das bactérias, os iões hidroxila do hidróxido de cálcio exercem aí o seu mecanismo de ação.

A alta concentração de iões hidroxila do hidróxido de cálcio altera o gradiente de pH da membrana citoplasmática danificando sua proteína. A integridade da membrana citoplasmática é alterada pela alta alcalinidade do hidróxido de cálcio, agindo nos componentes orgânicos e transportando os nutrientes ou por uma reação de saponificação em quais os fosfolipídios e os ácidos gordos insaturados da membrana citoplasmática são destruídos durante o processo de peroxidação (Ba-Hattab et al., 2016).

2.4.1.1. O efeito do hidróxido de cálcio na cicatrização do tecido periapical

A cicatrização periapical ideal, após o tratamento do canal radicular, apresenta regeneração óssea, recuperação de um espaço do ligamento periodontal intacto e a deposição de cemento ao redor do ápex radicular. O HCa é eficaz na formação de pontes calcificadas quando aplicado no tecido pulpar exposto. Quando o HCa entra em contato com a água, liberta iões de cálcio durante a dissociação iónica. A quantidade de iões de cálcio livres determina o potencial para induzir tecido mineralizado. Relata-se que são necessários iões de cálcio livres para a migração, diferenciação e mineralização celular. Foi observada a importância dos iões de cálcio livres para a ativação da Adenosinatrifosfatase (ATPase) dependente de cálcio (Desai & Chandler, 2009).

Foi também sugerido que ocorre uma maior difusão de iões de cálcio pela dentina radicular após pré-tratamento com hipoclorito de sódio e ácido cítrico (Desai & Chandler, 2009).

Grove (1921) escreveu sobre a contribuição da natureza para a cura periapical por meio da formação de cemento secundário após o preenchimento da raiz, desde que não haja lesão química ou lesão química mínima no tecido apical. Respostas periapicais desfavoráveis foram observadas em dentes com canais radiculares preenchidos além do “stop” apical, mesmo com o uso de pastas contendo HCa. Um estudo clínico que seguiu os efeitos de diferentes pastas no resultado do tratamento do canal radicular concluiu que tiveram um papel menor na cicatrização periapical (Desai & Chandler, 2009).

2.4.1.2. O efeito antimicrobiano do hidróxido de cálcio:

A incorporação de componentes antibacterianos nos cimentos de canal radicular pode ser um fator importante na prevenção do crescimento de bactérias residuais e no controle da reentrada bacteriana no sistema de canais radiculares. O efeito antibacteriano do HCa é baseado na sua capacidade de libertar iões de hidroxila e aumentar o pH. O pH da pasta de HCa mostrou ser tão alto quanto 12,5 quando usado para fins de medicamentos intracanal (Desai & Chandler, 2009).

A atividade antibacteriana limitada do cimento de HCa pode ser atribuída à falta de elevação suficiente do pH, solubilidade limitada e difusibilidade do HCa nos túbulos dentinários e possivelmente iões tampão presentes nos túbulos (Desai & Chandler, 2009).

2.4.1.3. A biocompatibilidade do hidróxido de cálcio:

Os produtos à base de HCa são bastante usados como protetores pulpares e ajudam na recuperação da vitalidade pulpar. Devido ao seu efeito direto e indireto na reparação pulpar, o HCa é considerado o material dentário mais importante e utilizado como *gold standard* nos testes de biocompatibilidade. No entanto, ao usar HCa no tratamento pulpar como medicamento intracanal, este pode extravasar, o que pode ter efeitos prejudiciais devido à sua solubilidade e citotoxicidade, podendo causar dano celular, necrose do tecido ósseo, necrose gengival e parestesia do nervo alveolar inferior. Tendo isto em conta, sabemos que eles não preenchem todos os critérios de um material de barreira ideal e que há materiais disponíveis no mercado com melhores propriedades (Ba-Hattab et al., 2016).

2.4.2. CIMENTOS BIOCERÂMICOS

Os cimentos biocerâmicos são cimentos à base de silicato de cálcio, não tóxicos, muito utilizados na endodontia desde a introdução do MTA, nos anos 90. Utilizam-se em perfurações nas raízes e também como cimento obturador de canais radiculares, devido ao bom escoamento e baixa viscosidade. Apresentam ação antimicrobiana, são de fácil aplicação, apresentam excelente capacidade de adesão à dentina e aumentam a resistência à fratura da raiz (Lima et al., 2017).

Adicionalmente, apresentam várias propriedades relevantes tais como: pH elevado que promove a eliminação de bactérias (p.e. *Enterococcus faecalis*), insolubilidade, facilidade de manuseio no interior dos canais radiculares, aumento da resistência radicular, baixa citotoxicidade, estabilidade dimensional, estabilidade química em ambiente biológico e comportamento hidrofílico. Estas características são bastante vantajosas, uma vez que conferem a estes cimentos a capacidade de presa em ambientes húmidos. A sua biocompatibilidade promove a ausência de inflamação e dor, mesmo em casos de sobreobturação. Esta característica deve-se à sua semelhança com o processo biológico de formação da hidroxiapatite, um dos constituintes do esmalte. São também bioativos, ou seja, têm capacidade de desenvolver uma ligação estável e mesmo de induzir a formação de novos tecidos (de França et al., 2019; Lima et al., 2017).

2.4.2. MTA

O MTA tem sido um material revolucionário na endodontia. Desde a sua introdução na década de 90, diversos estudos demonstraram o seu uso em diversas aplicações clínicas. O MTA foi amplamente estudado e atualmente é usado em casos de perfurações, apexificações, procedimentos regenerativos e terapias pulpare vitais (Tawil et al., 2015).

O pó de agregado trióxido mineral (MTA) foi desenvolvido em 1990 por Torabinejad na Loma Linda University. O MTA tem sido reconhecido como um material bioativo, indutor de tecido duro e biocompatível. Durante o seu processo de presa, o pH do MTA é inicialmente de 10,2, aumentando para 12,5 durante as primeiras horas, ficando semelhante ao pH do HCa, o que demonstra ter atividade antibacteriana (Sáez et al., 2017).

O MTA consiste numa mistura de cimento de Portland e óxido de bismuto. O Cimento de Portland contém silicato de dicálcio, silicato de tricálcio, aluminato de tricálcio e aluminoferrite de tetracálcio, bem como outros óxidos minerais na sua constituição (Lin et al., 2016).

Uma vantagem muito prática do MTA é o seu comportamento em ambiente húmido. Quando em contato com os fluidos orais, o seu principal componente, o silicato de dicálcio, converte-se em HCa. Essa conversão resulta num microambiente de alto pH, o que apresenta efeito antibacteriano benéfico. Ao contrário do HCa, o MTA tem solubilidade muito baixa e mantém-se íntegro após a sua colocação (Lin et al., 2016). Foi o primeiro material que

demonstrou permitir consistentemente o crescimento do cimento e promover a regeneração do tecido periodontal (Saéz et al., 2017).

O MTA tem várias propriedades desejáveis: biocompatibilidade, bioatividade, hidrofília, radiopacidade, capacidade de selamento e baixa solubilidade, destacando-se dessas a sua biocompatibilidade e capacidade de selamento. A alta biocompatibilidade estimula respostas de cura o que é observado histologicamente com a formação de um novo cimento na área dos tecidos perirradiculares e baixa resposta inflamatória com formação de ponte dentinária no espaço pulpar. O selamento obtido deve-se às suas propriedades de expansão e contração muito semelhantes às da dentina, o que resulta numa alta resistência à infiltração marginal e à migração bacteriana para o sistema de canais radiculares. Uma barreira estável para impedir a passagem de bactérias e fluidos é um dos principais fatores que facilita o sucesso clínico (Saéz et al., 2017).

O MTA pode ser uma alternativa ao HCa para evitar a reabsorção sem a desvantagem de enfraquecer a estrutura dentária (Saéz et al., 2017).

2.4.2.1. Propriedades químicas:

O MTA é atualmente comercializado em duas formas: cinza (GMTA) e branco (WMTA). O MTA foi introduzido em cinza, mas devido ao potencial de descoloração do GMTA, o WMTA foi desenvolvido. Uma das principais razões para a introdução do WMTA como um substituto para o GMTA foi fornecer um matiz mais próximo da cor dos dentes facilitando a sua utilização em dentes anteriores. Ainda assim, a questão da descoloração não foi completamente ultrapassada com a introdução do WMTA, sendo muitas vezes necessário a colocação de coroas ou facetas. As investigações mostraram que menores quantidades de ferro, alumínio e magnésio estão presentes no WMTA do que no GMTA. As principais diferenças entre os dois tipos de MTA são a falta de potássio e a presença de óxido de bismuto, sendo estes os responsáveis pela persistência do problema da descoloração (Felman & Parashos, 2013; Parirokh & Torabinejad, 2010).

2.4.2.2 Propriedades físicas:

A hidratação do pó de MTA resulta num gel coloidal que solidifica numa estrutura rígida. As características da mistura podem ser influenciadas pela proporção pó / líquido, método de mistura (ou seja, a quantidade de ar aprisionado), pressão usada para condensação, humidade do ambiente, tipo de MTA, o pH do microambiente dentro do canal, o tempo entre a mistura e a aplicação e a temperatura (Parirokh & Torabinejad, 2010).

2.4.2.3 MTA na apexificação

O tratamento de dentes permanentes necróticos com rizogénese incompleta representa um desafio para os médicos dentistas devido à ausência de uma constrição apical. A apexificação com MTA tornou-se uma excelente alternativa à apexificação com HCa, por ter permitir criar uma barreira apical biocompatível, de forma mais previsível e com necessidade de menor número consultas (Tawil et al., 2015).

2.4.2.4 MTA no Procedimento Endodôntico Regenerativo

O tratamento de uma polpa necrótica numa raiz imatura apresenta um alto potencial de fratura da raiz. A regeneração do complexo dentinário-pulpar é uma abordagem contemporânea que envolve a desinfecção do sistema de canal radicular seguida de reparo e regeneração do tecido pulpar. Se o tratamento for bem sucedido, vai permitir o espessamento contínuo das paredes dentinárias laterais por meio da deposição de nova dentina e tecido duro. Ainda assim, são necessários mais estudos para avaliar exatamente se, e como, esse tecido duro, semelhante a dentina recém-depositada, fortalece a raiz fina pré-existente (Tawil et al., 2015).

2.4.2.2 BIODENTINE:

O Biodentine é um material à base de silicato de cálcio, que foi introduzido em 2009 como um substituto da dentina, sempre que esta é danificada, podendo ser usado na região da coroa e raízes (Nayak & Hason, 2014).

O Biodentine consiste num pó previamente introduzido numa cápsula e um líquido numa pipeta. O pó é composto principalmente por silicato tricálcico e silicato dicálcico, os

mesmos constituintes do MTA. Adicionalmente, também contém carbonato de cálcio, óxido de cálcio, óxido de ferro e óxido de zircônio. O líquido para misturar com o pó de cimento consiste em cloreto de cálcio, um polímero solúvel em água que tem como função acelerar a reação de polimerização e melhorar as propriedades físico-químicas. O silicato tricálcico e o silicato dicálcico regulam a reação de endurecimento e o carbonato de cálcio e óxido de cálcio são incorporados tanto para biocompatibilidade quanto para teor de cálcio. Atuam como componentes de preenchimento, melhorando as propriedades mecânicas do cimento. Adicionalmente o carbonato de cálcio está implicado no processo de hidratação como agente activo (Nayak & Hason, 2014).

Uma das grandes diferenças do Biodentine em relação ao MRA foi a introdução do dióxido de zircônio como agente radiopacificante. O polímero hidrossolúvel é à base de policarboxilato, que reduz a quantidade de água necessária à mistura, mantendo a sua consistência (Nayak & Hason, 2014).

O Biodentine apresenta várias vantagens em relação ao HCa, tais como as suas múltiplas aplicações clínicas. Este material pode ser usado para o tratamento de perfurações em raízes e perfurações no chão da polpa, no tratamento de reabsorções internas e externas, no preenchimento do ápex e proteções pulpares (Gislaine et al, 2013).

O Biodentine liberta iões de cálcio e apresenta uma excelente estabilidade de cor e microdureza, sendo que a resistência à compressão não é afetada pelo condicionamento ácido (Camilleri et al., 2005).

O Biodentine foi introduzido para colmatar as desvantagens do MTA, como por exemplo, a difícil manipulação, o tempo de presa lento e o seu potencial de descoloração. Assim, o Biodentine apresenta uma manipulação mais fácil e um tempo de presa menor. Estudos também comprovaram que a sua resistência à compressão e flexão são superiores às do MTA. A alta biocompatibilidade e excelente bioatividade favorecem ainda mais este material de substituição dentária. A questão da descoloração parece também ter sido resolvida (Kaur et al., 2017).

2.5 TAXA DE SUCESSO E TAXA DE SOBREVIVÊNCIA

Há um debate considerável sobre o resultado ideal do PER. Em relação à natureza da regeneração, parece haver uma lacuna entre os resultados histológicos esperados e o que realmente acontece no sistema de canais radiculares, pelo menos em muitos casos. Uma vez que muitos dos dentes alcançam resultados clínicos aceitáveis, ou seja, livres de infecção, assintomáticos e clinicamente funcionais, parece lógico reformular as nossas perspectivas neste campo e expandir a abrangência da definição de sucesso no tratamento regenerativo endodôntico considerando os resultados clínicos acima mencionados como sucesso (Khoshkhounejad et al., 2015).

Os objectivos do PER segundo Kamate et al. (2019) são três:

1. Prevenir ou curar a patologia periapical
2. Promover aumento da espessura e comprimento das raízes
3. Recuperar a função fisiológica normal

A AAE descreveu o desenvolvimento da raiz como um objetivo secundário desejável, mas não essencial do PER (Ong et al., 2020).

Ong et al. (2020) definiu a sobrevivência de um dente como a manutenção do mesmo na arcada dentária, durante as consultas de controlo após os tratamentos. A cicatrização foi definida como ausência de sintomas clínicos com resolução da radiolusência periapical.

O sucesso foi definido como ausência de sintomas clínicos (ou seja, dor à percussão, palpação, mastigação ou presença de fistula) e cicatrização radiográfica completa da lesão periapical. Quando ocorre apenas a redução no tamanho da lesão periapical, o sucesso é classificado como "incerto". A maioria dos estudos clínicos que avaliam a taxa de sucesso dos PERs não consideram o desenvolvimento da raiz como critério (Torabinejad et al., 2020).

Segundo a AAE, o grau de sucesso dos PERs é medido pela resolução dos objetivos primários, secundários e terciários:

- O objetivo primário é a eliminação dos sintomas e a evidência de cura da periodontite apical.
- O objetivo secundário é haver aumento da espessura da parede da raiz e / ou aumento do comprimento da raiz (desejável, mas talvez não essencial)
- O objetivo terciário é haver resposta positiva ao teste de sensibilidade, que, se alcançado, pode indicar a existência de um tecido pulpar vital viável.

(Spring, 2013).

No estudo de Nicoloso *et al.* (2019) os sucessos primários de interesse foram os clínicos, radiográficos e de manutenção na arcada após o PER ou a apexificação. Nesse caso, apenas a remissão da radiotransparência periapical (cura ou cicatrização) foi considerada como sucesso radiográfico. O resultado secundário de interesse foi avaliado com base na maturação da raiz (aumento do comprimento e largura da raiz) e formação de barreira calcificada.

As respostas clínicas e radiográficas foram agrupadas como objetivo único e, consequentemente, relatados como “sucesso geral” (porque os autores dos estudos assim o combinaram). O sucesso ou fracasso deste resultado geral foi considerado de forma dicotômica (sim ou não), com base nos critérios do autor previamente definidos em cada estudo. O resultado da retenção funcional também foi avaliado de forma dicotômica, perda ou permanência do dente (Nicoloso et al., 2019).

O desenvolvimento da raiz é frequentemente interpretado como a presença de espessamento da raiz, alongamento da raiz e encerramento do ápex. No entanto, o encerramento ou estreitamento apical é um processo fisiológico de maturação radicular, podendo até ser observado em alguns casos de apexificação. A sua ocorrência depende da viabilidade da bainha da raiz epitelial e da presença de células vitais (fibroblasto e cementoblasto) na região apical. (Ong et al., 2020).

Segundo estes parâmetros, Nicoloso et al. (2019) conclui que não existe uma diferença significativa entre os resultados gerais dos dois tratamentos.

Quando a avaliação do sucesso depende do aumento do comprimento e espessura das raízes, os resultados são diferentes, como se pode observar no estudo de Jeeruphan et al. (2012) em que avaliaram os resultados radiográficos e clínicos de dentes imaturos tratados

com apexificação com HCa, apexificação com MTA ou PER e descobriu que a percentagem de mudanças na largura e comprimento da raiz foram significativamente maiores no grupo do PER. Além disso, a taxa de sobrevivência dos dentes no grupo de PER e grupo de apexificação de MTA foi maior do que a taxa de sobrevivência observada no grupo com HCa.

A ausência de sintomas clínicos e evidências de cura radiográfica são consideradas bem-sucedidas do ponto de vista do clínico. No entanto, a impressão de sucesso do paciente pode ser diferente. Do ponto de vista do paciente, o sucesso é definido como retenção da peça dentária, ausência de sintomas e aparência estética. Os critérios de sobrevivência são inequívocos, enquanto que os critérios de sucesso estão abertos a interpretações. Portanto, a eficácia do tratamento pode ser avaliada de forma mais objetiva, medindo a sobrevivência ao invés do sucesso. Além disso, do ponto de vista epidemiológico, a retenção dentária é um achado mais significativo e muitas vezes é definida como sucesso. (Torabinejad et al. 2017).

Também Chen & Chen (2015), após a avaliação dos resultados radiográficos, concluiu que a técnica de apexificação e o PER têm resultados semelhantes: a taxa de sucesso apexificação 96,9% e a taxa de sucesso do PER de 94,5%

Um dos pontos mais discutidos na literatura científica é a desinfecção adequada do canal radicular, pois a maioria dos casos de falha no PER são devido a infecções persistentes ou reinfecções (Andolfatto et al, 2012).

Apesar de algumas desvantagens apresentadas relativamente à utilização do HCa, a taxa de sucesso da apexificação com HCa, varia entre os 74% e os 100%, dependendo do estudo (Moore et al., 2011).

Relativamente ao PER, tem taxas de sobrevivência e sucesso elevadas e como tal considera-se um bom método de tratamento para os dentes necrosados com ápex imaturo, tendo as taxas de sobrevivência e cura sido 97,3% e 93%, respectivamente. Parece também haver uma melhor resposta em pacientes mais jovens (Ong et al., 2020).

De acordo com Nagata et al (2014), o trauma dentário poderia romper as células da papila apical, e a compressão física ou estiramento das células da bainha da raiz

epitelial de Hertwig resultante do trauma provavelmente comprometeu o reparo, o que pode comprometer o possível PER (Ong et al., 2020, Nagata et al., 2014).

O diâmetro apical é mais um dos fatores que influencia a taxa de sucesso. Quando o diâmetro é maior que 1mm, há tendência para haver um maior espessamento e crescimento das raízes, uma vez que haverá um maior aporte sanguíneo dentro do canal (Wigler et al., 2013). Outro fator que influencia é a correta desinfecção e limpeza dos canais antes de iniciar o PER. Não é possível saber se o sucesso está associado à concentração de hipoclorito de sódio utilizado na irrigação uma vez que as mesmas percentagens são usadas em casos de sucesso e em casos de fracasso (Wigler et al., 2013).

Na meta-análise realizada por Ong et al. (2020) foi demonstrado que o PER apresenta altas taxas de sobrevivência e sucesso. O presente estudo de meta-análise mostrou que as taxas de sobrevivência e cura foram 97,3% e 93%, respectivamente. Este resultado é semelhante ao estudo de meta-análise mencionado acima, que exibiu uma taxa de sobrevivência de 97,5% e uma taxa de sucesso de 93,7% em PER (Ong et al., 2020).

2.6 PERSPECTIVAS FUTURAS:

As investigações sobre a engenharia do tecido da polpa dentária começaram no final da década de 1990. As tentativas de regenerar o tecido pulpar foram consideradas impossíveis até recentemente (Huang, 2009).

É evidente que os avanços rápidos e recentes abriram a porta para novas oportunidades na procura da cura de dentes imaturos com necrose pulpar. A extensão desses avanços ao tratamento de dentes maduros com necrose pulpar proporcionaria benefícios terapêuticos significativos ao permitir a retenção da dentição natural num grupo maior de pacientes (Spring, 2013).

Segundo a AAE, espera-se num futuro próximo ser possível criar tecidos suficientemente semelhantes à polpa original e com uma organização que imite a da dentina. (Spring, 2013).

Do ponto de vista da engenharia de tecidos, os protocolos regenerativos clínicos atuais ainda não conseguem atingir a regeneração histológica. A composição das células, fatores de crescimento e estruturas não é controlada e pode variar com as diferenças nos protocolos

clínicos ou condições dentárias. Para mais, evidência recente parece indicar que tanto os irrigantes como a medicação intracanal (p.e. PTA) podem afetar adversamente a diferenciação ou sobrevivência das células estaminais. Portanto, os protocolos clínicos atuais são amplamente adaptados para a desinfecção dos sistemas de canais radiculares, mas falham em incorporar muitos dos procedimentos necessários para uma regeneração mais completa e organizada do complexo polpa-dentina (Hargreaves et al., 2013).

Seria expectável que, ao se utilizassem células autólogas combinadas com células *scaffold*, aliado aos factores de crescimento necessários nas quantidades certas e na altura certa, ocorresse a formação de um complexo polpa-dentina viável. No entanto, ainda é necessário realizar mais estudos sobre o assunto e, mais importante, garantir que estes novos protocolos sejam clinicamente práticos (Spring, 2013).

É também necessário no futuro estabelecer concentrações adequadas para desinfetantes de canal radicular que possam aumentar a sobrevida da SCAP, mas também reduzir a carga microbiana e o risco de reinfecção (Nicoloso et al., 2019).

Outra linha recente de investigação de engenharia de tecidos está focada no desenvolvimento de novos *scaffolds* estáveis que possam sustentar um recurso de desinfecção por um período prolongado para permitir uma regeneração de tecido mais previsível (Torabinejad et al., 2017).

III. CONCLUSÃO

Embora o resultado do PER seja ainda pouco previsível, quando é bem-sucedido, é uma mais-valia em relação à apexificação. Adicionalmente, em caso de insucesso, o dente pode ser sujeito a outros métodos de tratamento endodôntico, tal como a apexificação.

O uso prolongado de HCa nos canais radiculares de dentes imaturos é desaconselhado devido ao aumento da probabilidade de fractura do mesmo.

As taxas de sucesso e sobrevivência dos PER e da apexificação são maioritariamente idênticas.

Existe a expectativa de que a pesquisa contínua em procedimentos regenerativos fornecerá novas respostas e novos rumos nos próximos anos e que a engenharia de tecidos virá resolver as questões atuais associadas aos PERs.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Albadri, S., Chau, Y. S., & Jarad, F. (2013). The use of mineral trioxide aggregate to achieve root end closure: three case reports. *Dental Traumatology*, 29(6), 469–473. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2012.01128.x>
- Altaii, M., Richards, L., & Rossi-Fedele, G. (2017). Histological assessment of regenerative endodontic treatment in animal studies with different scaffolds: A systematic review. *Dental Traumatology*, 33(4), 235–244. <https://doi.org/10.1111/edt.12338>
- Andolfatto, C., da Silva, G. F., Cornélio, A. L. G., Guerreiro-Tanomaru, J. M., Tanomaru-Filho, M., Faria, G., ... Cerri, P. S. (2012). Biocompatibility of Intracanal Medications Based on Calcium Hydroxide. *ISRN Dentistry*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.5402/2012/904963>
- 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*, 18(3), 134–137. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x>
- Ba-Hattab, R., Al-Jamie, M., Aldreib, H., Alessa, L., & Alonazi, M. (2016). Calcium Hydroxide in Endodontics: An Overview. *Open Journal of Stomatology*, 06(12), 274–289. <https://doi.org/10.4236/ojst.2016.612033>
- Banchs, f., & trope, M. (2004). Revascularization of Immature Permanent Teeth With Apical Periodontitis: New Treatment Protocol? *Journal of Endodontics*, 30(4), 196–200. <https://doi.org/10.1097/00004770-200404000-00003>
- Beslot-Neveu, A., Bonte, E., Baune, B., Serreau, R., Aissat, F., Quinquis, L., ... Lasfargues, J.-J. (2011). Mineral trioxide aggregate versus calcium hydroxide in apexification of non vital immature teeth: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 12(1), 174. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-174>

- Bezgin, T., Yilmaz, A. D., Celik, B. N., Kolsuz, M. E., & Sonmez, H. (2015). Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics*, 41(1), 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.10.004>
- Boufdil, H., Mtalsi, M., El Arabi, S., & Bousfiha, B. (2020). Apexification with Calcium Hydroxide vs. Revascularization. *Case Reports in Dentistry*, 2020, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/9861609>
- Bücher, K., Meier, F., Diegritz, C., Kaaden, C., Hickel, R., & Kühnisch, J. (2016). Long-term outcome of MTA apexification in teeth with open apices. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 47(6), 473–482. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35702>
- Camilleri, j., montesin, f., brady, k., sweeney, r., curtis, r., & ford, t. (2005). The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dental Materials*, 21(4), 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2004.05.010>
- Camp, J. H. (2008). Diagnosis Dilemmas in Vital Pulp Therapy: Treatment for the Toothache Is Changing, Especially in Young, Immature Teeth. *Journal of Endodontics*, 34(7), S6–S12. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.03.020>
- Chandki, R., Kala, M., Banthia, P., & Banthia, R. (2012). From Stem to Roots: Tissue engineering in Endodontics. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 4(1), e66–e71. <https://doi.org/10.4317/jced.50678>
- Chen, S.-J., & Chen, L.-P. (2016). Radiographic outcome of necrotic immature teeth treated with two endodontic techniques: A retrospective analysis. *Biomedical Journal*, 39(5), 366–371. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.12.006>
- CHUEH, L., & HUANG, G. (2006). Immature Teeth With Periradicular Periodontitis or Abscess Undergoing Apexogenesis: A Paradigm Shift. *Journal of Endodontics*, 32(12), 1205–1213. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2006.07.010>
- Desai, S., & Chandler, N. (2009). Calcium Hydroxide–Based Root Canal Sealers: A Review. *Journal of Endodontics*, 35(4), 475–480. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.11.026>

- Diogenes, A. R., Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2014). Translational Science in Disinfection for Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics*, 40(4), S52–S57. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.015>
- Farhad, A., & Mohammadi, Z. (2005). Calcium hydroxide: a review. *International Dental Journal*, 55(5), 293–301. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2005.tb00326.x>
- Felman, D., & Parashos, P. (2013). Coronal Tooth Discoloration and White Mineral Trioxide Aggregate. *Journal of Endodontics*, 39(4), 484–487. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.053>
- Flake, N. M., Gibbs, J. L., Diogenes, A., Hargreaves, K. M., & Khan, A. A. (2014). A Standardized Novel Method to Measure Radiographic Root Changes after Endodontic Therapy in Immature Teeth. *Journal of Endodontics*, 40(1), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.09.025>
- Flores-Ledesma, A., Barceló Santana, F., Bucio, L., Arenas-Alatorre, J. A., Faraji, M., & Wintergerst, A. M. (2017). Bioactive materials improve some physical properties of a MTA-like cement. *Materials Science and Engineering: C*, 71, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.079>
- França, G. M. de, Pinheiro, J. C., Moraes, E. F. de, Leite, R. B., Barboza, C. A. G., & Bueno, C. S. P. (2019). Uso dos biocerâmicos na endodontia: revisão de literatura. *Revista de Ciências Da Saúde Nova Esperança*, 17(2), 45–55. <https://doi.org/10.17695/revnevol17n2p45-55>
- 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. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1966.0017>
- Galler, K. M., Krastl, G., Simon, S., Van Gorp, G., Meschi, N., Vahedi, B., & Lambrechts, P. (2016). European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *International Endodontic Journal*, 49(8), 717–723. <https://doi.org/10.1111/iej.12629>

- Garcia-Godoy, F., & Murray, P. E. (2012). Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dental Traumatology*, 28(1), 33–41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2011.01044.x>
- Gathani, K., & Raghavendra, S. (2016). Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dental Research Journal*, 13(5), 379. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.192266>
- Gislaine, F., Meiryelen Silva, F., Michel do Carmo, M., & Fausto Rodrigo, V. (2014). Avaliação comparativa do escoamento e tempo de presa do cimento MTA Fillapex®. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 18(2), 180–184. <https://doi.org/10.5335/rfo.v18i2.3032>
- 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*, 97(25), 13625–13630. <https://doi.org/10.1073/pnas.240309797>
- Grove J. (1921) Nature's method of making perfect root fillings following pulp removal, with brief consideration of the development of secondary cementum. *Dent Cosmos*
- Guerrero, F., & Berastegui, E. (2018). Porosity analysis of MTA and Biodentine cements for use in endodontics by using micro-computed tomography. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(3), 0–0. <https://doi.org/10.4317/jced.54688>
- Gupta, S., Sharma, A., & Dang, N. (1999). Apical bridging in association with regular root formation following single-visit apexification: a case report. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 30(8), 560–562. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10635270>
- Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment Options: Biological Basis of Regenerative Endodontic Procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3), S30–S43. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.025>
- Heithersay, G. S. (1975). Calcium Hydroxide in the Treatment of Pulpless Teeth with Associated Pathology. *International Endodontic Journal*, 8(2), 74–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1975.tb01000.x>

- Huang, G. T. J. (2009). Apexification: the beginning of its end. *International Endodontic Journal*, 42(10), 855–866. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01577.x>
- Huang, G. T. J., Yamaza, T., Shea, L. D., Djouad, F., Kuhn, N. Z., Tuan, R. S., & Shi, S. (2010). Stem/Progenitor Cell-Mediated De Novo Regeneration of Dental Pulp with Newly Deposited Continuous Layer of Dentin in an In Vivo Model. *Tissue Engineering Part A*, 16(2), 605–615. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0518>
- Huang, G. T.-J., & Lin, L. M. (2008). Letter to the editor: Comments on the use of the term “revascularization” to describe. *Journal of Endodontics*, 34(5), 511. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.02.009>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.028>
- Kamate, W., Vibhute, N., Baad, R., Belgaumi, U., Kadashetti, V., & Bommanvar, S. (2019). The ultimate goals of tooth regeneration: Where do we stand? *Oral Science International*, 16(3), 123–129. <https://doi.org/10.1002/osi2.1017>
- Kaur, M. (2017). MTA versus Biodentine: Review of Literature with a Comparative Analysis. *Journal of clinical and diagnostic research*, 11(8), ZG01–ZG05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25840.10374>
- Khoshkhounejad, M., Shokouhinejad, N., & Pirmoazen, S. (2015). Regenerative Endodontic Treatment: Report of Two Cases with Different Clinical Management and Outcomes. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 12(6), 460–468. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884781> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4754573>
- Kottoor, J., & Velmurugan, N. (2013). Revascularization for a necrotic immature permanent lateral incisor: a case report and literature review. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 23(4), 310–316. <https://doi.org/10.1111/ipd.12000>

- Kratunova, E., & Silva, D. (2018). Pulp therapy for primary and immature permanent teeth: an overview. *General dentistry*, 66(6), 30-38.
- Lima, N. F. F., Dos Santos, P. R. N., Pedrosa, M. D. S., & Delboni, M. G. (2017). Cimentos biocerâmicos em endodontia: revisão de literatura. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 22(2), 248–254. <https://doi.org/10.5335/rfo.v22i2.7398>
- Lin, J., Zeng, Q., Wei, X., Zhao, W., Cui, M., Gu, J., ... Ling, J. (2017). Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *Journal of Endodontics*, 43(11), 1821–1827. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.023>
- 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*, 115(7), 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.01.010>
- Lopes, L. B., Neves, J. A., Botelho, J., Machado, V., & Mendes, J. J. (2021). Regenerative Endodontic Procedures: An Umbrella Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2). <https://doi.org/10.3390/ijerph18020754>
- Marciano, M. A., Duarte, M. A. H., & Camilleri, J. (2015). Dental discoloration caused by bismuth oxide in MTA in the presence of sodium hypochlorite. *Clinical Oral Investigations*, 19(9), 2201–2209. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1466-8>
- Mohammadi, Z., & Dummer, P. M. H. (2011). Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International Endodontic Journal*, 44(8), 697–730. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01886.x>
- Moore, A., Howley, M. F., & O'Connell, A. C. (2011). Treatment of open apex teeth using two types of white mineral trioxide aggregate after initial dressing with calcium hydroxide in children. *Dental Traumatology*, 27(3), 166–173. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2011.00984.x>

- Murray, P. (2015). *A Concise Guide to Endodontic Procedures. A Concise Guide to Endodontic Procedures*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43730-8>
- Nagata, J. Y., Figueiredo de Almeida Gomes, B. P., Rocha Lima, T. F., Murakami, L. S., de Faria, D. E., Campos, G. R., ... Soares, A. D. J. (2014). Traumatized Immature Teeth Treated with 2 Protocols of Pulp Revascularization. *Journal of Endodontics*, 40(5), 606–612. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.032>
- Namour, M., & Theys, S. (2014). Pulp Revascularization of Immature Permanent Teeth: A Review of the Literature and a Proposal of a New Clinical Protocol. *The Scientific World Journal*, 2014(i), 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/737503>
- Narang, I., Mittal, N., & Mishra, N. (2015). A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(1), 63. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.149294>
- Nayak, G., & Hasan, M. F. (2014). Biodentine-a novel dentinal substitute for single visit apexification. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 39(2), 120. <https://doi.org/10.5395/rde.2014.39.2.120>
- Neha, K., Kansal, R., Garg, P., Joshi, R., Garg, D., & Grover, H. (2011). Management of immature teeth by dentin-pulp regeneration: A recent approach. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 16(7), e997–e1004. <https://doi.org/10.4317/medoral.17187>
- Nevins, A., Finkelstein, F., Laporta, R., & Borden, B. G. (1978). Induction of hard tissue into pulpless open-apex teeth using collagen-calcium phosphate gel. *Journal of Endodontics*, 4(3), 76–81. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(78\)80263-5](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(78)80263-5)
- Nicoloso, G. F., Goldenfum, G. M., Pizzol, T. da S. D., Scarparo, R. K., Montagner, F., de Almeida Rodrigues, J., & Casagrande, L. (2019). Pulp Revascularization or Apexification for the Treatment of Immature Necrotic Permanent Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 43(5), 305–313. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-43.5.1>

- 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. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.025>
- Ong, T. K., Lim, G. S., Singh, M., & Fial, A. V. (2020). Quantitative Assessment of Root Development after Regenerative Endodontic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Endodontics*, 46(12), 1856-1866.e2. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.08.016>
- Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review—Part I: Chemical, Physical, and Antibacterial Properties. *Journal of Endodontics*, 36(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.006>
- Rafter, M. (2005). Apexification: a review. *Dental Traumatology : Official Publication of International Association for Dental Traumatology*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x>
- Raju, S. M. K., Yadav, S. S., & Kumar M, S. R. (2014). Revascularization of immature mandibular premolar with pulpal necrosis - a case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(9), ZD29-31. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8963.4858>
- Rehman, k., saunders, w. P., foye, r. H., & sharkey, s. W. (1996). Calcium ion diffusion from calcium hydroxide-containing materials in endodontically-treated teeth: An in vitro study. *International Endodontic Journal*, 29(4), 271–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1996.tb01381.x>
- Sáez, M. D. M., López, G. L., Atlas, D., & de la Casa, M. L. (2017). Evaluation of pH and calcium ion diffusion from calcium hydroxide pastes and MTA. *Acta Odontologica Latinoamericana : AOL*, 30(1), 26–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28688183>
- Sato, T., Hoshino, E., Uematsu, H., & Noda, T. (1993). In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs of bacteria from carious and endodontic lesions of human

- deciduous teeth. *Oral Microbiology and Immunology*, 8(3), 172–176.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1993.tb00661.x>
- Smith, J. W. (1982). Apexification: management of the immature pulpless tooth. *Journal of the Colorado Dental Association*, 60(6), 3-5.
- Solomon, R., Faizuddin, U., Guniganti, S., & Waghray, S. (2015). Analysis of the rate of maturogenesis of a traumatized Cvek's stage 3 anterior tooth treated with platelet-rich fibrin as a regenerative tool using three-dimensional cone-beam computed tomography: An original case report. *Indian Journal of Dental Research*, 26(1), 90.
<https://doi.org/10.4103/0970-9290.156823>
- Spielman, G. (1981). Coma: a clinical review. *Heart & Lung : The Journal of Critical Care*, 10(4), 700–707. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6113221>
- Spring (2013). American Association of Endodontists. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. 2016. Available at: https://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/research/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf.
- Torabinejad, M., Faras, H., Corr, R., Wright, K. R., & Shabahang, S. (2014). Histologic Examinations of Teeth Treated with 2 Scaffolds: A Pilot Animal Investigation. *Journal of Endodontics*, 40(4), 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.12.025>
- Torabinejad, M., Nosrat, A., Verma, P., & Udochukwu, O. (2017). Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulps and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 43(11), 1806–1820. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.029>
- Velmurugan, N., Sooriaprakas, C., & Jain, P. (2014). Apical Extrusion of Irrigants in Immature Permanent Teeth by Using EndoVac and Needle Irrigation: An In Vitro Study. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 11(4), 433–439. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584055>
- Vijayaraghavan, R., Mathian, V., Sundaram, A., Karunakaran, R., & Vinodh, S. (2012). Triple antibiotic paste in root canal therapy. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(6), 230. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100214>

- von Arx, T. (2011). Apical surgery: A review of current techniques and outcome. *The Saudi Dental Journal*, 23(1), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2010.10.004>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.014>