



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO TRIÂNGULO
CURSO DE ODONTOLOGIA

Rogério de Araújo

**ENDODONTIA REGENERATIVA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O
TRATAMENTO ENDODÔNTICO**

UBERLÂNDIA, MG

2023

Rogério de Araújo

**ENDODONTIA REGENERATIVA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O
TRATAMENTO ENDODÔNTICO**

Artigo apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do curso de graduação em Odontologia do Centro Universitário do Triângulo, como requisito parcial para obtenção de título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof.^a Dra. Renata Pereira Georjutti

UBERLÂNDIA, MG

2023

ENDODONTIA REGENERATIVA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O TRATAMENTO ENDODÔNTICO

Rogério de Araújo¹, Renata Pereira Georjutti².

¹Acadêmico do Curso de Odontologia no Centro Universitário do Triângulo, Uberlândia-MG, Brasil.

²Doutora em Clínica Odontológica Integrada (UFU), Mestre em Endodontia, Especialização em Endodontia, Especialista em Harmonização Orofacial, Especialização em Docência do Ensino Superior, Especialização em Coordenação Pedagógica e Graduação em Odontologia, Docente do Ensino Superior do Curso de Odontologia do Centro Universitário do Triângulo, Uberlândia-MG, Brasil.

Resumo

A Endodontia Regenerativa é um campo em crescimento que visa substituir tecidos dentários danificados, como dentina e estruturas radiculares, através de procedimentos que envolvem engenharia de tecidos, células-tronco e fatores de crescimento. Este artigo fornece uma visão geral das estratégias de Endodontia Regenerativa, destacando seu papel na revitalização dos tecidos pulpare e na restauração da função dentária. O objetivo desse trabalho é elucidar as abordagens da Endodontia Regenerativa e seu impacto na restauração da saúde e funcionalidade dos dentes. Para realizar esta revisão de literatura, foi conduzida uma pesquisa em diversas bases de dados, incluindo Scielo, PUBMED, SCOPUS, LILACS, GOOGLE ACADEMIC e PUBMED, durante os meses de agosto a setembro de 2023. A seleção de artigos relevantes em inglês, português e espanhol foi realizada em três etapas: leitura dos títulos, leitura dos resumos e análise qualitativa do texto completo. O histórico da Endodontia Regenerativa abrange a evolução dos procedimentos biológicos, desde a introdução do cimento à base de zinco eugenol em 1920 até o protocolo de revascularização em 2004, que cria um coágulo sanguíneo nos canais para promover o crescimento de novos tecidos. O campo também se expandiu para incluir o uso de biomateriais, matrizes de suporte, plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento. Em conclusão, as estratégias de Endodontia Regenerativa demonstram um potencial significativo para salvar dentes danificados, embora a regeneração da polpa ainda apresente desafios imprevisíveis. O transplante de células-tronco é uma solução promissora, mas ensaios clínicos são necessários para sua implementação na prática odontológica. O sucesso da Endodontia Regenerativa depende da introdução dessas terapias na prática clínica e da realização de ensaios clínicos adicionais para estabelecer protocolos seguros e eficazes.

Palavras-chave: Endodontia Regenerativa, Tecidos dentários, Células-tronco, Fatores de crescimento, Biomateriais.

Abstract

Regenerative Endodontics is a growing field aimed at replacing damaged dental tissues, such as dentin and root structures, through tissue engineering, stem cells, and growth factors. This article provides an overview of Regenerative Endodontics' strategies, highlighting their role in revitalizing pulp tissues and restoring dental function. The objective is to elucidate Regenerative Endodontics' approaches and its impact on restoring dental health and functionality. To conduct this literature review, research was carried out across various databases, including Scielo, PUBMED, SCOPUS, LILACS, GOOGLE ACADEMIC, and PUBMED, from August to September 2023. The selection of relevant articles in English, Portuguese, and Spanish was performed in three stages: title reading, abstract reading, and qualitative analysis of the full text, including the inclusion of reference articles to support parts of the work. The history of Regenerative Endodontics encompasses the evolution of biological procedures, from the introduction of zinc eugenol-based cement in 1920 to the revascularization protocol in 2004, which creates a blood clot in the canals to promote the growth of new tissues. The field has also expanded to include the use of biomaterials, support matrices, platelet-rich plasma, and growth factors. In conclusion, Regenerative Endodontics strategies demonstrate significant potential for saving damaged teeth, although pulp regeneration still presents unpredictable challenges. Stem cell transplantation is a promising solution, but clinical trials are needed for its implementation in dental practice. The success of Regenerative Endodontics depends on introducing these therapies into clinical practice and conducting additional clinical trials to establish safe and effective protocols.

Keywords: Regenerative Endodontics, Dental Tissues, Stem Cells, Growth Factors, Biomaterials.

1. Introdução

O estudo da endodontia representa um ramo da odontologia focado no estudo da polpa e dos tecidos perirradiculares. Esta ciência busca compreender os fenômenos envolvidos na etiologia, diagnóstico e tratamento das doenças e patologias pulpares, buscando sua prevenção e preservação (Pereira, 2014).

A polpa dentária representa um tecido notadamente vascularizado e innervado, situado internamente às paredes dentinária rígidas. Sua função abrange diversos aspectos, incluindo a nutrição da dentina, a regulação do fluxo sanguíneo e a promoção da sensibilidade dentária. A capacidade de reação da polpa a danos manifesta-se mediante a indução da sensação dolorosa, desempenhando, assim, um papel crucial como indicador de irregularidades ou perturbações no contexto odontológico (GOLDBERG *et al.*, 2002). Esse tecido é de suma importância para o desenvolvimento e viabilidade do elemento dental. Ela será responsável pela nutrição da dentina, funciona como sensor de temperatura e possui grande número de células indiferenciadas. Quando, de alguma forma, essa polpa sofre injúria que promove sua necrose ou extirpação, o dente em questão acaba ficando mais vulnerável devido à perda de habilidade de identificar alterações no microambiente circundante, com isso o risco de progressão de cárie devido à ausência de sintomas por dor acaba sendo mais comum (TORRES, 2011). Portanto, a perda desse tecido resulta em perda da vitalidade do dente e requer tratamento endodôntico.

O tratamento endodôntico tem como principais objetivos a resolução do quadro de inflamação periapical ou pulpar. Para que o tratamento endodôntico seja executado de forma adequada, é fundamental o conhecimento sobre a anatomia dental incluindo o número de canais, número de raízes, formato da cavidade pulpar, localização dos mesmos e das suas possíveis curvaturas e singularidades anatômicas (MACHADO *et al.*, 2007).

O tratamento endodôntico radical consiste na remoção da polpa dentária, mediante um preparo biomecânico do sistema de canais radiculares, com a intenção de preservar a permanência do remanescente dentário e evitar sua extração e a utilização futura de prótese. A principal causa dos tratamentos endodônticos realizados no Brasil é a existência prévia de cárie que atinge a polpa dentária e causa uma inflamação irreversível, que responde com necrose (BARTOLS *et al.*, 2016, 2020).

Com o avanço nos princípios da biologia pulpar, o conhecimento acerca de procedimentos regenerativos torna-se, cada vez mais, uma realidade à pouco confrontada e

palpável aos clínicos e pesquisadores. O campo da endodontia regenerativa cresce gradativamente à medida que novos estudos são publicados, sendo definida como “procedimentos de base biológica projetados para substituir estruturas dentais danificadas, incluindo dentina e estruturas radiculares, bem como células do complexo dentino-pulpar”, com o seu principal objetivo de eliminar os sintomas, resolver a periodontite apical e espessar as paredes do canal (HU *et al.*, 2017; NAKASHIMA; IOHARA, 2014).

A endodontia regenerativa aplica o conceito da tríade de engenharia de tecidos, células-tronco, estrutura biomimética e fatores de crescimento bioativos no espaço do canal para regenerar o tecido pulpar danificado por infecção, trauma ou anomalias de desenvolvimento (NAKASHIMA; AKAMINE 2005).

O termo “endodontia regenerativa” foi aprovado pela Associação Americana de Endodontistas (AAE) em 2007. Termos como revascularização, revitalização e endodontia regenerativa podem ser usados de forma intercambiável e como sinônimos. O termo procedimentos regenerativo cita todos os procedimentos direcionados à obtenção de reparo organizado do tecido pulpar danificado (MURRAY *et al.*, 2007).

Uma sugestão recente foi redefinir a definição de endodontia regenerativa da seguinte forma: “O termo endodontia regenerativo deve abranger a reparação, substituição e regeneração da dentina-polpa perdida devido à idade, doença, trauma ou defeitos congênitos para restaurar a função normal” (DUNCAN *et al.*, 2019). Atualmente, as estratégias da endodontia regenerativa envolvem principalmente transplante de células-tronco e procedimentos endodônticos regenerativos (PERs).

O objetivo deste trabalho é oferecer uma visão geral das atuais abordagens endodônticas regenerativas aplicadas nos tecidos pulpares para revitalizar os dentes.

2. Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura, realizada por meio de busca na base de dados eletrônicos. A pesquisa foi realizada através de pesquisa nas bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), PUBMED, SCOPUS, LILACS, GOOGLE ACADEMIC e PUBMED de Agosto a Setembro de 2023 para artigos em inglês, português e espanhol. Foram incluídos no trabalho todos os artigos considerados relevantes na área da

endodontia regenerativa. Recorreu-se a várias palavras-chave: “pulp revascularization”, “revitalization”, “regenerative endodontics”, “endodontia regenerativa”, “endodontia”. Devido à larga abrangência desta revisão, foram selecionados ainda alguns artigos de referência na área da endodontia para fundamentar determinadas partes do trabalho. A seleção das publicações foi feita em três fases: (1) leitura dos títulos; (2) leitura dos resumos; e (3) análise qualitativa do texto na íntegra. Para seleção dos títulos foram considerados artigos disponibilizados na íntegra.

3. Desenvolvimento

3.1. Histórico da Endodontia regenerativa

Os procedimentos endodônticos regenerativos (PERs) foram definidos como procedimentos de base biológica projetados para substituir estruturas danificadas, como dentina, estruturas da raiz e células do complexo polpa-dentina (MURRAY *et al.*, 2007). Esta nova modalidade surgiu como alternativa de tratamento para esses dentes que, além de permitir a cicatrização dos dentes apicais, visa promover a fisiologia pulpar a funções normais incluindo desenvolvimento radicular contínuo, competência imunológica (AUSTAH *et al.*, 2018) e nocicepção normal, como visto em alguns casos publicados (DIOGENES *et al.*, 2013). Assim, o objetivo final destes procedimentos é regenerar os componentes e normalizar a função do complexo polpa-dentina para promover a longevidade e a função dentária.

Phillip Pfaff em 1756 realizou o primeiro procedimento de capeamento pulpar relatado. Ele concluiu que a polpa lesionada exposta tinha o potencial de reparar após ação de agente cáustico ou instrumentos aquecidos que promoviam a cauterização da polpa (FRANCKE, 1971). Somente em 1920 é que Datwyler introduziu o cimento à base de zinco eugenol como agente de capeamento pulpar direto (Grossman, 1976). Em seguida, D.W. Herman introduziu o hidróxido de cálcio como um agente biocompatível para ser usado tanto em áreas vitais e terapias não vitais em 1921.

A endodontia regenerativa baseia-se no trabalho seminal do Dr. Ostby há mais de 50 anos, lançando as bases da endodontia regenerativa. Ele levantou a hipótese de que um coágulo sanguíneo poderia ser o primeiro passo na cicatrização de uma polpa dentária danificada, semelhante ao papel do coágulo sanguíneo no processo de cicatrização observado em outras áreas (por exemplo, osso alveolar após extração) (OSTBY, 1961).

O desenvolvimento da endodontia regenerativa foi catalisado no início dos anos 2000 com a publicação de dois relatos de casos notáveis, em 2001, IWAYA *et al.* utilizaram a revascularização para induzir com sucesso o desenvolvimento radicular e recuperar a sensibilidade da polpa em dente permanente jovem com periodontite apical. Já em 2004, Banchs e Trope relataram um caso com protocolo de revascularização, criando especificamente um coágulo sanguíneo em canais após a desinfecção como matriz para o crescimento de novos tecidos e um selo coronal à prova de bactérias para evitar a invasão bacteriana no espaço pulpar, fornecendo evidências para aplicação clínica de endodontia regenerativa.

Desde então, houve um aumento exponencial nos relatos de casos publicados, como a resolução de sinais e sintomas de periodontite apical, desenvolvimento continuado de raiz e, em certos casos, respostas nociceptivas normais a testes de vitalidade. É importante ressaltar que o campo da endodontia regenerativa tem visto um aumento dramático no conhecimento adquirido em estudos translacionais de ciências básicas avaliando a interação dos componentes da engenharia de tecidos (células-tronco, fatores de crescimento e estruturas) aplicados aos desafios das necessidades clínicas.

Clinicamente, a endodontia regenerativa foi desenvolvida inicialmente para dentes permanentes necróticos imaturos, a fim de alcançar o fechamento da extremidade radicular, com o objetivo adicional de obter desenvolvimento contínuo da raiz e espessamento da parede do canal (BANCHS, TROPE, 2004; OSTBY, 1961;). Posteriormente, a endodontia regenerativa foi realizada em dentes necróticos, dentes permanentes maduros, dentes permanentes maduros vitais, dentes que apresentam reabsorção (ou seja, histórico de trauma) e para retratamento de dentes obturados com guta-percha e cimento (SANTIAGO *et al.*, 2015; SAOUD *et al.*, 2016a). Na terapia endodôntica convencional, o canal é obturado com materiais estranhos biocompatíveis, como guta-percha e cimento. Já, na endodontia regenerativa o canal pode ser preenchido com tecido vital do próprio hospedeiro (ou seja, sangue), ou ainda algum material sintético (SAOUD *et al.*, 2016 b).

Nas últimas décadas, o escopo e a aplicação clínica dos procedimentos de regeneração odontológica avançaram continuamente e agora incluem regeneração tecidual guiada ou procedimentos de regeneração óssea guiada (GHER, 1994), aplicação de plasma rico em plaquetas (PRP) para aumento ósseo (GOLDBERG *et al.*, 2002), Emdogain[®] para regeneração de tecidos periodontais e polpa (Al-HEZAIMI *et al.*, 2011), proteína recombinante morfogênica

de osso humano para aumento ósseo (COCHRAN *et al.*, 1999) e ensaios clínicos sobre o uso do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2) para regeneração do tecido periodontal.

Atualmente, a maioria dos PERs baseia-se no uso de estruturas endógenas ou naturais como coágulo sanguíneo, plasma rico em plaquetas e fibrina rica em plaquetas (PRF) que são favoráveis devido ao seu custo, resposta inflamatória, e baixa toxicidade.

3.2. Elementos essenciais para o desempenho dos procedimentos endodônticos regenerativos

3.2.1. Células-tronco

Estas células são responsáveis pela renovação dos tecidos, cura e regeneração após lesões. Sua capacidade de auto-renovar torna as células-tronco uma base celular interessante para terapias de regeneração. Acredita-se que as células-tronco dentárias sejam populações de origem mesenquimal. As células-tronco dentárias comuns incluem células-tronco da polpa dentária, células-tronco esfoliadas de dentes decíduos, células-tronco da papila apical, e células-tronco do ligamento periodontal (HUANG *et al.*, 2009).

Células-tronco da polpa dentária são células multipotentes que podem se diferenciar em osteoblastos, adipócitos e células neurais e são promissoras do ponto de vista endodôntico na perspectiva de regeneração sendo verificado que as células-tronco da polpa dentária podem ser usadas na regeneração pulpar (NAKASHIMA *et al.*, 2017).

Clinicamente, a maioria das células de um canal radicular tratado são removidas cirurgicamente por extirpação ou destruição química por agentes de desinfecção endodôntica. Novas células e células-tronco devem ser transplantadas para o espaço do canal radicular ou recrutadas a partir da papila apical. As técnicas de *Cell Homing* são especializadas em recrutar células-tronco da papila apical para regeneração pulpar (LOVELACE *et al.*, 2011). Células-tronco da papila apical podem migrar através do forame apical e produzem dentina e vasos sanguíneos no espaço do canal, osso, cemento, e um ligamento periodontal funcional. Células-tronco da papila apical dos dentes imaturos são altamente proliferativas e capazes de diferenciar-se em células semelhantes a odontoblastos (ZHAI *et al.*, 2018).

Um dos obstáculos mais significativos a superar na criação de tecido pulpar de substituição para uso em endodontia regenerativa é obter células pulpares progenitoras que se

dividirão continuamente e produzirão células ou tecidos pulpares que podem ser implantados em sistemas de canais radiculares. Uma possibilidade é o desenvolvimento de uma linhagem de células-tronco de polpa humana autógena que é livre de doenças e patógenos e/ou o desenvolvimento de uma técnica de biópsia e transplante de tecido utilizando células da mucosa oral, por exemplo. O uso de uma linhagem de células-tronco de polpa humana tem a vantagem de os pacientes não precisarem fornecer suas próprias células por meio de uma biópsia (MURRAY *et al.*, 2007).

3.2.2. Biomateriais e matrizes de suporte - *scaffolds*

Matrizes extracelulares sustentam todos os tecidos vivos e permitem que as células se proliferem e se diferenciem. Os tecidos são organizados como estruturas tridimensionais, e *scaffolds* apropriados são necessários para (1) fornecer uma posição espacialmente correta para a localização da célula e (2) regular diferenciação, proliferação ou metabolismo enquanto promove trocas de nutrientes e gases. Uma matriz é um complexo tridimensional com propriedades mecânicas e químicas que imitam a matriz extracelular nativa. Uma ampla gama de designs de matrizes com origens naturais e sintéticas foi testada em estudos de terapia regenerativa (HARGREAVES *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2023).

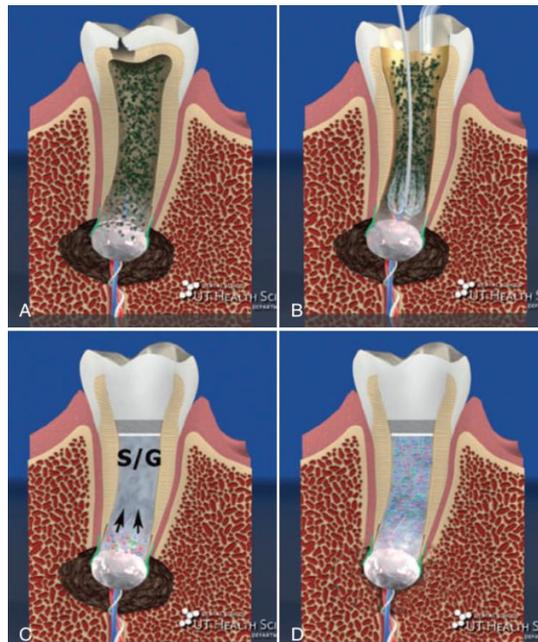
Os *scaffolds* podem ser classificados como naturais ou sintéticos. Exemplos de estruturas naturais incluem colágeno, glicosaminoglicanos, ácido hialurônico (HA) ou matriz de dentina nativa, e fibrina. Por outro lado, exemplos de *scaffolds* sintéticos incluem poli-L-láctico ácido (PLLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido polilático-coglicólico (PLGA), poliépsilon caprolactona, hidroxiapatita/fosfato tricálcico, biocerâmicas e hidrogéis como hidrogéis peptídicos de automontagem (HARGREAVES *et al.*, 2020).

Esses materiais podem ser fabricados na forma de géis, lâminas ou mesmo estruturas de alta complexidade com poros e canais e devem sofrer degradação gradativa após a implantação, para que possam ser substituídos por novos tecidos. Os *scaffolds* também devem ser porosos, biocompatíveis, atóxicos, capazes de suportar o crescimento celular, ser resistentes à esterilização, demonstrar eficácia no transporte de nutrientes, transportar oxigênio e resíduos e, além disso, deve ser possível utilizá-los como veículos de distribuição de proteínas. Uma matriz bem-sucedida deve fornecer suporte estrutural para células colonizadoras, promovendo a sobrevivência celular, proliferação e diferenciação e promoção de interações celulares como adesão e deposição de matriz extracelular. O tamanho dos poros da matriz, forma e volume são

essenciais para transporte de oxigênio, nutrientes e fatores de crescimento e remoção de resíduos. Quanto a todos biomateriais, é essencial que o material seja biocompatível e possua características físicas e força mecânica. Portanto, para plenamente regenerar o tecido, a matriz de biomaterial deve ser degradável a uma taxa adaptada à cura do tecido (RAGHAVENDRA; GATHANI, 2016).

Uma abordagem alternativa seria injetar uma estrutura com fatores quimiotáticos no canal radicular. Essa abordagem é chamada homing celular (*cell homing*) porque as células são atraídas para a estrutura ao longo com vasos sanguíneos de suporte de maneira progressiva; em vez de ser entregue abruptamente em um espaço avascular (ou seja, semelhante aos procedimentos atuais de revascularização), a abordagem de *cell homing* pode ser aplicada em um ambiente livre de células, ou seja, não são injetadas células juntamente com os fatores quimiotáticos ou com células (KIM *et al.*, 2010). A Figura 1 abaixo mostra um esquema de uma abordagem de *cell homing*.

Figura 1 - Esquema de abordagem de cell homing.



Um pré-molar imaturo com polpa necrótica e lesão apical (A) é desinfetado (B), seguido pela colocação de um *scaffold* biodegradável (S) contendo fatores de crescimento e fatores quimiotáticos (G) para permitir a progressiva proliferação e migração de células-tronco apicais para o espaço do canal (C) levando à população do espaço do canal com células-tronco concomitantemente com suprimento vascular e organização tecidual (D). (Adaptado de DIÓGENES *et al.*, 2013).

Outra abordagem para criar um *scaffold* envolve o uso de plasma rico em plaquetas (PRP) autólogo, bastante fácil de preparar em ambiente odontológico. O PRP é rico em fatores de crescimento, degrada-se com o tempo e forma uma matriz tridimensional de fibrina. A plaqueta rica em fibrina (PRF) é uma alternativa ao PRP porque tem uma arquitetura tridimensional propícia com proliferação e diferenciação de células-tronco e contém moléculas bioativas (DEMARCO *et al.*, 2010).

A fibrina é um biopolímero natural do monômero fibrinogênio. As moléculas de fibrinogênio iniciam sua reação polimérica quando clivadas pela trombina. O reticulado de proteínas constitui uma estrutura biológica adequada para suporte tecidual e sobrevivência celular. Fibrina e o fibrinogênio têm um papel crítico na coagulação do sangue, fibrinólise, interações celulares e matriciais, resposta inflamatória e cicatrização de feridas. A fibrina tem sido um projeto de biomaterial para matriz amplamente utilizado em engenharia de tecidos e tem muitas vantagens. O material é altamente versátil e pode ser produzido em designs diferentes, como hidrogéis injetáveis ou microesferas (YAN *et al.*, 2023).

3.2.3. Fatores de crescimento

Fatores de crescimento são polipeptídeos ou proteínas que se ligam a receptores na célula e induzem proliferação e/ou diferenciação celular dando origem a uma ampla gama de atividades celulares, como migração, proliferação, diferenciação e maturação (WERNER, 2003). Como eles modulam a sinalização específica são essenciais na reparação e regeneração tecidual. Fatores de crescimento de localização celular podem naturalmente ocorrer a partir do influxo sanguíneo, de partes restantes da polpa, células-tronco ou da dentina adjacente. Perto de 300 proteínas foram identificadas na dentina humana. A dentina é composta por fibras de colágeno (90%, colágeno tipo I) e moléculas de matriz não colágenas (proteoglicanos, fosfoproteínas e fosfolípidios). As fibras de colágeno atuam como grade ou matriz, e esta estrutura se comporta como um andaime sobre qual a mineralização pode ocorrer (HARGREAVES *et al.*, 2020).

A maioria das proteínas encontradas na dentina estão envolvidas no crescimento celular, comunicação, metabolismo e respostas imunes. Proteínas derivadas da dentina induzem quimiotaxia para formação de tecido organizado “semelhante a polpa”, estendendo os processos celulares em túbulos dentinário (WIDBILLER *et al.*, 2018). O fator transformador de

crescimento beta 1 (TGF β 1) é produzido por odontoblastos e depositado na dentina peritubular e causa migração celular e proliferação, importantes na sinalização celular para odontoblastos para diferenciação e estimulação da secreção da matriz dentinária. No entanto, a sua distribuição não difere entre dentes maduros e imaturos (NIWA *et al.*, 2018); portanto, pode melhorar a regeneração em jovens e idosos que precisam de terapia de regeneração.

Pesquisas sobre a estrutura e composição da dentina destacaram que a matriz contém alguns componentes que podem ser importantes na regulação dos tecidos devido à propriedades com ação bioativa. Com base nisso, a dentina é atualmente considerada um reservatório de fatores de crescimento e citocinas. Esses fatores de crescimento/citocinas são secretados pelos odontoblastos durante a dentinogênese primária, e são presos ou “fossilizados” na matriz dentinária após a biomineralização. No entanto, eles podem ser solubilizados pela desmineralização da matriz, pela ação do ácido bacteriano (cárie), tratamento químico (solução de enxágue com ácido etilenodiaminotetracético [EDTA], hidróxido de cálcio ou condicionamento ácido para restaurações adesivas), ou por materiais restauradores como MTA e Biodentine (SMITH *et al.*, 2008).

Ao contrário dos ácidos de condicionamento dentinário que têm apenas um breve contato com a dentina, o hidróxido de cálcio permanece no local abaixo das restaurações ou nos canais, permitindo uma dissolução suave e contínua, liberando assim fatores de crescimento; sua ação é prolongada e potencialmente controlável dependendo da forma do produto. Assim, o hidróxido de cálcio, um subproduto do uso de MTA e biodentine parece ser a base da liberação de fatores de crescimento bioativos derivados da dentina por esses dois materiais bioativos (TOMSON *et al.*, 2007).

A angiogênese é essencial na reparação, foi verificado que a dentina é rica em fatores de crescimento angiogênicos: altas concentrações de fator de crescimento derivado de plaquetas e concentrações mais baixas de fator vascular de crescimento endotelial (VEGF). Os concentrados de fatores de crescimento podem ser obtidos a partir do próprio sangue dos receptores e injetado no canal radicular para melhorar ainda mais a regeneração. Este biomaterial pode conter plaquetas, citocinas e uma ampla série de outros fatores de crescimento (ROBERTS-CLARK, 2000). A Tabela 1 abaixo mostra fonte e atividade dos principais fatores de crescimento.

Tabela 1: Fonte, atividade e utilidade dos principais fatores de crescimento (Adaptado de MURRAY *et al.*, 2007).

Abreviação	Fator	Fonte primária	Atividade	Utilidade
BMP	Proteína morfogenética óssea	Matriz óssea	BMP induz diferenciação de osteoblastos e mineralização do osso	BMP é usado para fazer a haste de células sintetizam e secretar matriz mineral
EGF	Fator de crescimento epidermal	Glândulas submaxilares	EGF promove a proliferação de células mesenquimais, glias e epiteliais	O EGF pode ser usado para aumentar números de células-tronco
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos	Grande variedade de células	FGF promove proliferação de muitas células	O FGF pode ser usado para aumentar números de células-tronco
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina I ou II	I - fígado II – variedade de células	IGF promove a proliferação de muitos tipos de células	O IGF pode ser usado para aumentar números de células-tronco
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas	Plaquetas, células endoteliais, placenta	PDGF promove proliferação de tecido conjuntivo, glial e células musculares lisas	PDGF pode ser usado para aumentar células-tronco números
TGF- α	Fator de transformação de crescimento alfa	Macrófagos, células cerebrais, e queratinócitos	TGF- α pode ser importante para cicatrização normal de feridas	Induz desenvolvimento epitelial e estrutura do tecido
TGF- β	Fator de transformação de crescimento beta	Matriz dentinária, Células TH1 (T-helper) ativadas e células assassinas naturais (NK)	TGF- β é antiinflamatório, promove a cicatrização de feridas, inibe macrófagos e proliferação de linfócitos	TGF- β está presente na matriz da dentina e é usado para promover mineralização de polpa

3.2.4. Desinfecção dos canais radiculares

A desinfecção eficaz do canal radicular é crucial para o sucesso dos PERs porque a infecção pode interferir na atividade e regeneração das células-tronco, bem como no processo de reparo. Diversos requisitos devem ser considerados para os irrigantes nos PER, incluindo efeito antibacteriano, menor citotoxicidade e capacidade de estimulação de liberação de fatores de crescimento. A regeneração do tecido pulpar requer um equilíbrio entre a desinfecção e o microambiente necessário para a viabilidade celular, a fim de induzir a sobrevivência e diferenciação das células estaminais (WEI *et al.*, 2022). Esse raciocínio é muito diferente quando comparado com as técnicas endodônticas convencionais, nas quais não há preocupação do efeito químico sobre o comportamento das células tronco.

Há indicação de irrigação suave com grandes quantidades de um irrigante eficaz como hipoclorito de sódio (NaClO). O NaClO é o irrigante favorável na maioria dos estudos de PER devido seu amplo espectro antibacteriano e propriedades de dissolução de tecidos. Várias concentrações de hipoclorito de sódio (NaClO), variando de 0,5% a 6%, têm sido usadas para desinfecção. Para minimizar os danos às células-tronco na região apical, são recomendadas concentrações reduzidas de NaClO (NaClO 1,5% [20 mL/canal, 5 min]) (JAJU, JAJU, 2011; TREVINO *et al.*, 2011). Dentre os irrigantes o hipoclorito de sódio tem a vantagem de associar uma atividade antimicrobiana devida a seu pH elevado (11.8) e uma capacidade de dissolução tecidual, tecido orgânico vital e necrótico (WRIGHT *et al.*, 2017).

O EDTA tem sido utilizado desde 1957, quando Ostby sugeriu o uso dele para a instrumentação de canais radiculares atresiadados. A partir da sua pesquisa clínica, concluiu que este facilita o alargamento do canal radicular e tem uma ação quelante e com propriedades lubrificantes. Por isso, hoje em dia o EDTA é amplamente utilizado em endodontia. A solução de EDTA normalmente usada em endodontia tem uma concentração de 17% e um pH entre 7 e 8,5 (BIEL *et al.*, 2017).

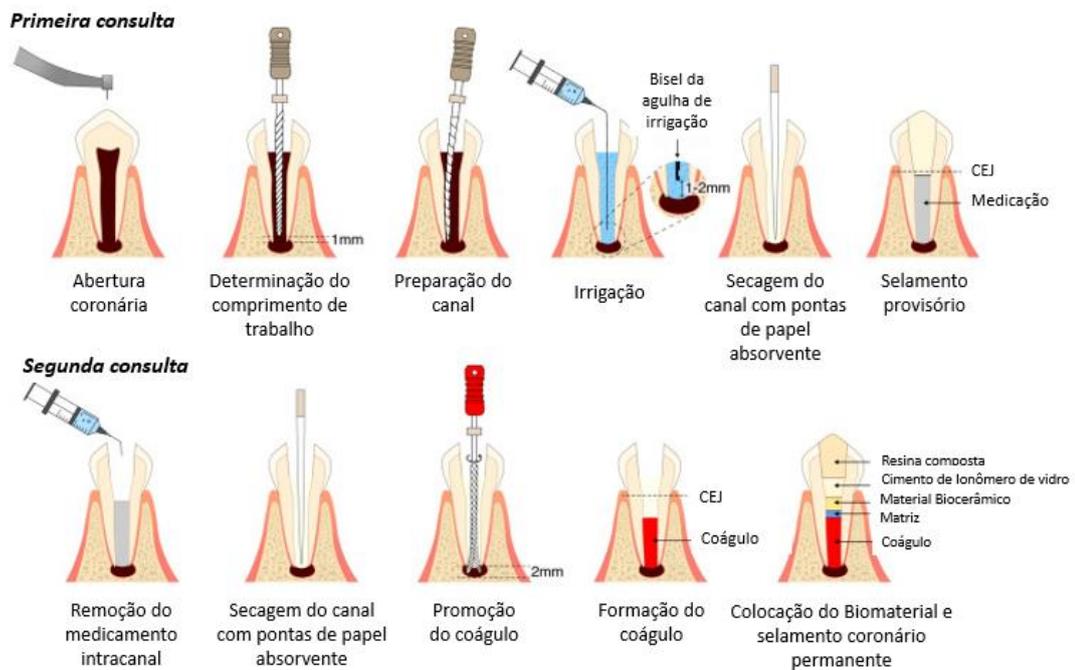
Embora a clorexidina faça parte dos antissépticos mais utilizados na terapia endodôntica, não é recomendado para PER porque não possui capacidade de dissolução do tecido e demonstrou ser citotóxico para células (WEI *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que, uma variedade de medicamentos tem sido usada para desinfecção e tratamento de canal nos PERs incluindo pasta tripla antibiótica com diferentes combinações, pasta dupla antibiótica e Ca(OH)₂.

3.3. Tipos de procedimentos endodônticos regenerativos

Identificamos diversas áreas importantes de pesquisa que poderiam ter aplicação no desenvolvimento de técnicas endodônticas regenerativas. Essas técnicas são a revascularização do canal radicular via coagulação sanguínea, terapia com células-tronco, implantação de matriz (*scaffolds*), entrega de matriz injetável, impressão tridimensional celular e entrega de genes. Abaixo observamos um diagrama com o resumo da execução de um PERs (Figura 2).

Figura 2 - Diagrama dos eventos realizados na execução de procedimentos endodônticos regenerativos (Adaptado de WEI *et al.*, 2022).



3.3.1. Revascularização do canal radicular via coagulação sanguínea

Vários relatos de casos documentaram a revascularização de sistemas de canais radiculares necróticos por desinfecção seguida pelo estabelecimento de sangramento no sistema de canais por meio de instrumentação excessiva para formação de coágulo sanguíneo. O coágulo sanguíneo parece ser capaz de fornecer células mesenquimatosas indiferenciadas ao espaço pulpar que apresentam grande capacidade diferenciadora, mas também fatores de crescimento e proteínas que irão facilitar a regeneração tridimensional de tecidos (BANCHS, TROPE, 2004; IWAYA *et al.*, 2001).

O sangue geralmente é criado a partir de tecidos periapicais e influi nos espaços do canal radicular. Um coágulo ocorre naturalmente após lesão tecidual pela ativação de trombina e fibrinogênio para formar uma estrutura de rede de fibrina reticulada (TAWEEWATTANAPAIAN *et al.*, 2019). Os PERs atuais comumente usam sangramento apical provocado no espaço pulpar como possível fonte de células-tronco e para a criação de um coágulo sanguíneo que atuaria como uma estrutura biológica.

Um aspecto importante desses casos é o uso de irrigantes intracanais com colocação de antibióticos (por exemplo, uma mistura de ciprofloxacina, metronidazol e pasta de minociclina) durante várias semanas. Esta combinação específica de antibióticos desinfecta eficazmente os sistemas de canais radiculares e aumenta a revascularização de canais avulsionados e dentes necróticos, sugerindo que este é um passo crítico na revascularização (YANPISET *et al.*, 2000).

Observa-se que o reimplante de dentes avulsionados com abertura apical de aproximadamente 1,1 mm demonstram maior probabilidade de revascularização. Este achado sugere que a revascularização de polpas necróticas com ápices totalmente formados (fechados) pode requerer instrumentação do ápice do dente em aproximadamente 1 a 2 mm diâmetro apical para permitir sangramento sistêmico nos sistemas de canais radiculares (MURRAY *et al.*, 2007).

Este método envolve um procedimento de duas ou mais etapas. A primeira consulta é centrada no adequado acesso e desinfecção do canal radicular. Depois que o dente se torna assintomático, em uma próxima consulta concentra-se na remoção do medicamento antimicrobiano intracanal, liberando vários fatores de crescimento da dentina (por exemplo, irrigando com EDTA, entregando células-tronco no canal radicular, através do estímulo do sangramento (LOVELACE *et al.*, 2011), criando uma estrutura de matriz (por exemplo, coágulo sanguíneo ou plasma rico em plaquetas) (BANCHS; TROPE, 2004), selando o dente e colocando uma barreira no espaço pulpar (por exemplo, MTA ou ionômero de vidro) e restauração coronal permanente para evitar a proliferação e reinfecção bacteriana (JUNG *et al.*, 2008). Um esquema, fotografias e radiografias desse procedimento pode ser visto nas Figuras 3, 4 e 5 abaixo.

Os principais problemas associados a esta técnica de indução de coágulo passam pela falha em induzir sangramento apical ou em alcançar o volume sanguíneo adequado dentro do espaço do canal, esses problemas possivelmente são relacionados com uma reação inflamatória diminuída pelo procedimento de desinfecção (DING *et al.*, 2009). Na segunda consulta, o uso

de anestésico local sem vasoconstritor pode levar à melhor estimulação do sangramento apical (PETRINO *et al.*, 2010).

Figura 3 - Esquema dos procedimentos para revascularização do canal radicular via coagulação sanguínea (Adaptado de BANSAL *et al.*, 2014)

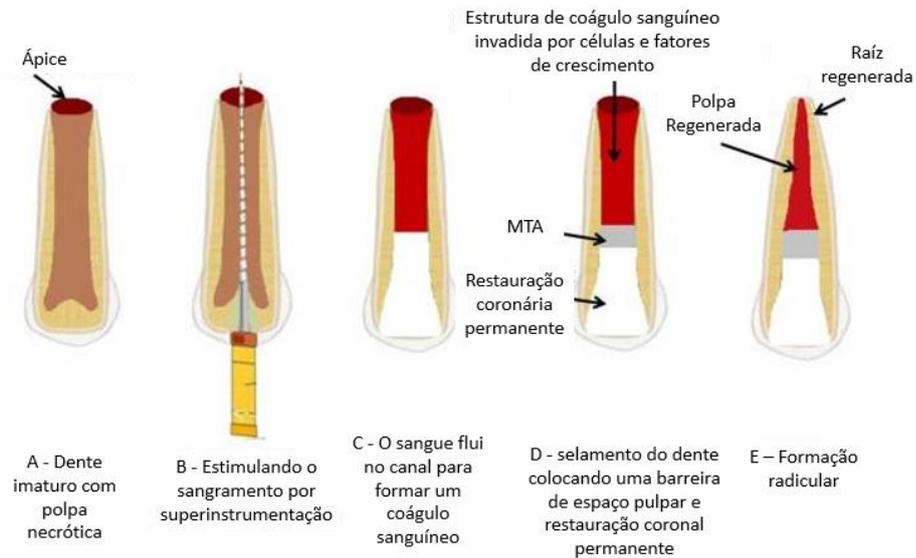
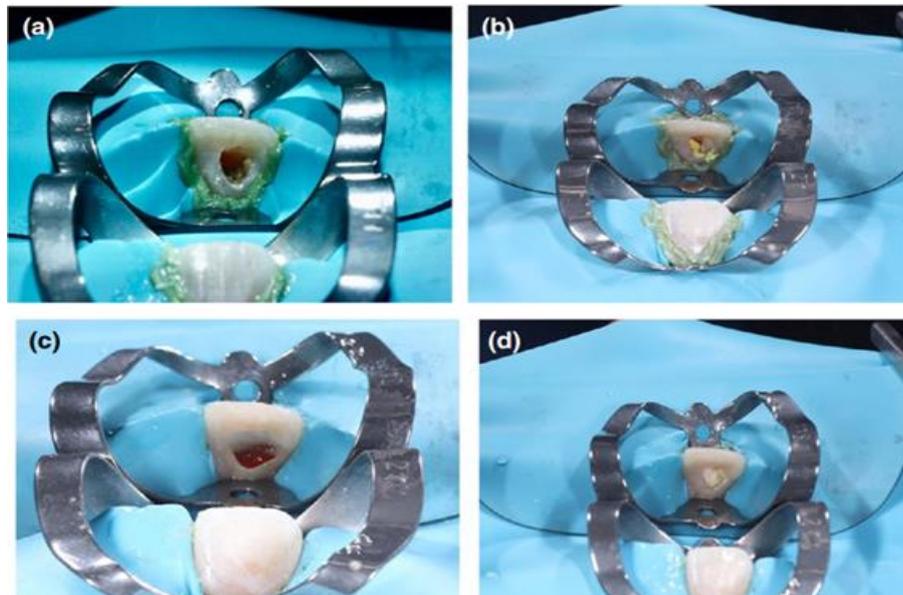
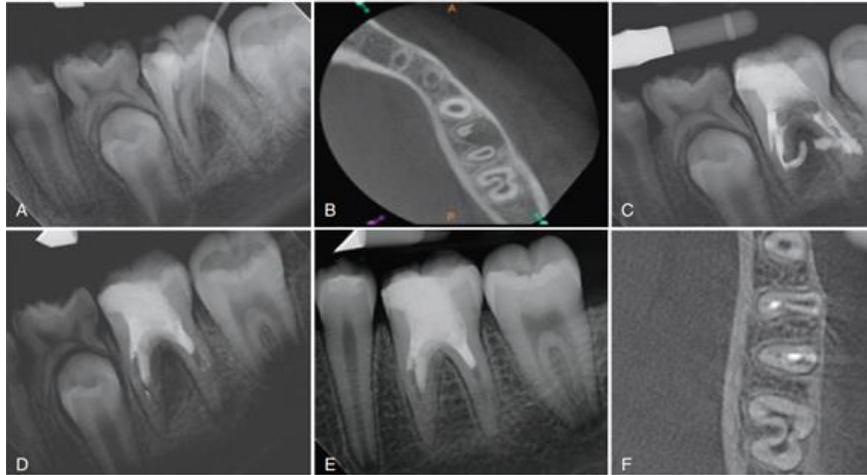


Figura 4 - Fotografias clínicas da revascularização pela formação de coágulos sanguíneos.



(a) Cavidade de acesso. (b) Após a colocação de hidróxido de cálcio $[Ca(OH)_2]$. (c) Induzido sangramento. (d) Após a colocação de agregado trióxido mineral (MTA) (Adaptado de YOUSSEF *et al.*, 2022).

Figura 5 - Evolução do tratamento utilizando procedimento endodôntico regenerativo em dente nº 19 diagnosticado com necrose pulpar e abscesso apical crônico.



Uma menina de 11 anos foi encaminhada para avaliação do dente 19 com diagnóstico de necrose pulpar e abscesso apical crônico traçado com cone de guta percha conforme visto na radiografia periapical (PA) (A). A tomografia computadorizada de feixe cônico revelou reabsorção nas raízes mesiais e distais (B). Os canais foram desinfetados e medicados com Vitapex (C). Quatro semanas depois, o paciente estava assintomático e o dente nº 19 e a fístula cicatrizaram. O dente foi acessado novamente, irrigado com NaClO 1,5% e EDTA 17%, e o sangramento provocado em todos os canais pré-curvados a 25 K. O MTA foi colocado sobre o coágulo sanguíneo seguido por ionômero de vidro e restauração em compósito (D). Após 24 meses, o paciente estava assintomático, o dente respondeu ao testador pulpar elétrico demonstrou cicatrização completa conforme visto na radiografia PA (E) e na tomografia (F), (Adaptado de HARGREAVES *et al.*, 2020).

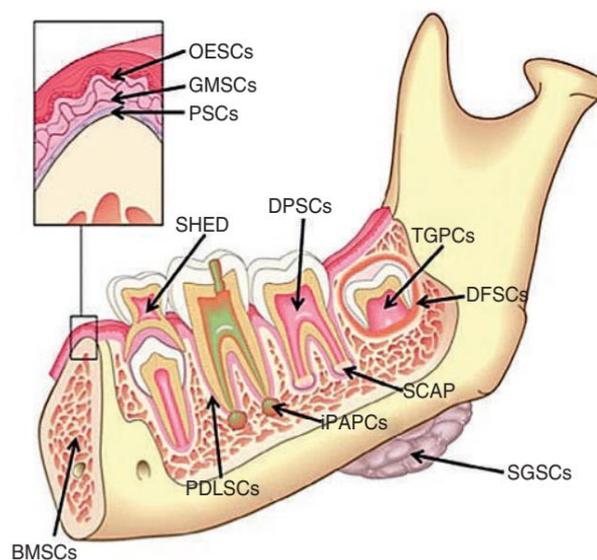
Existem várias vantagens em uma abordagem de revascularização. Primeiro, esta abordagem é tecnicamente simples e pode ser completada usando instrumentos e medicamentos atualmente disponíveis sem recursos caros de biotecnologia. Em segundo lugar, a regeneração do tecido nos sistemas de canais radiculares pelas células sanguíneas do próprio paciente evita a possibilidade de rejeição imunológica e transmissão de patógenos pela substituição da polpa por uma construída por métodos utilizados na engenharia de tecidos. Geralmente, na engenharia de tecidos não se depende da formação de coágulos sanguíneos, porque a concentração e composição das células aprisionadas no coágulo de fibrina é imprevisível. Esta é uma limitação crítica para uma abordagem de revascularização por coágulos sanguíneos, porque a engenharia de tecidos é fundada na entrega de concentrações e composições eficazes de células para função de restauração (MURRAY *et al.*, 2007).

3.3.2. Terapia com células-tronco

O método mais simples para administrar células com potencial regenerativo apropriado é injetar células-tronco pós-natais em sistemas de canais radiculares desinfetados após o ápice ser aberto. Células-tronco pós-natais podem ser derivadas de vários tecidos, incluindo pele, mucosa bucal, gordura e osso (KINDLER, 2005).

Diferentes populações de células-tronco adultas foram identificadas em compartimentos teciduais da região oral (Figura 6). Incluindo células progenitoras periapicais inflamatórias, células-tronco do folículo dentário, células-tronco da polpa dentária, células-tronco do ligamento periodontal, células-tronco de medula óssea, células progenitoras do germe dentário, células-tronco das glândulas salivares, células-tronco esfoliadas de dentes decíduos humanos, células-tronco epiteliais, células-tronco mesenquimais derivadas da gengiva e células-tronco derivadas do periósteo. Embora as células-tronco tenham sido identificadas na maioria dos tecidos orais, aquelas com maior probabilidade de estarem envolvidas nos PERs estão localizadas ao redor da região periapical: células-tronco da papila apical, células-tronco do ligamento periodontal, células-tronco de medula óssea, células progenitoras periapicais inflamatórias e células-tronco da polpa dentária (HARGREAVES *et al.*, 2020).

Figura 6 - Esquema dos potenciais fontes de células tronco pós-natais no ambiente oral (Adaptado de HARGREAVES *et al.*, 2020).



Desenho esquemático ilustrando fontes potenciais de células-tronco pós-natais no ambiente bucal. Os tipos de células incluem células progenitoras do germe dentário (TGPCs), células-tronco do folículo dentário (DFSCs), células-tronco das glândulas salivares (SGSCs), células-tronco da papila apical (SCAPs), células-tronco da polpa dentária (DPSCs), células progenitoras periapicais inflamadas (iAPCs), células-tronco de dentes decíduos

esfoliados (SHEDs), células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs), células-tronco da medula óssea (BMSCs) e, ilustrado na inserção, células-tronco epiteliais orais (OESCs), células-tronco mesenquimais derivadas da gengiva (GMSCs) e células-tronco periosteais (PSCs). (Adaptado de HARGREAVES; DIOGENES; TEIXEIRA, 2013).

Um grande obstáculo à pesquisa é a identificação de uma fonte de células tronco pós-natal capaz de se diferenciar em uma população celular encontrada na polpa adulta (por exemplo, fibroblastos, células endoteliais, odontoblastos). Os obstáculos técnicos incluem o desenvolvimento de métodos de colheita e quaisquer métodos *ex vivo* necessários para purificar e/ou expandir células em números suficientes para aplicações endodônticas regenerativas. Uma abordagem possível seria usar células-tronco da polpa dentária derivadas de células autólogas (do próprio paciente) que foram retiradas de uma biópsia da mucosa bucal ou células-tronco do cordão umbilical que tenham sido armazenados criogenicamente após o nascimento; ou células-tronco de polpa xenogênica (animal) que foram cultivadas em laboratório. Existem várias vantagens em uma abordagem usando células tronco pós-natal. Primeiro, as células-tronco autógenas são relativamente fáceis de colher e de entregar por seringa, e estas têm o potencial de induzir nova polpa para regeneração. Em segundo lugar, esta abordagem já é usada em aplicações médicas de regeneração, incluindo substituição de medula óssea (NAKASHIMA, AKAMINE, 2005). No entanto, existem várias desvantagens nesse método de entrega injetando células, primeiro, as células podem ter baixas taxas de sobrevivência. Em segundo lugar, as células podem migrar para diferentes locais levando a padrões aberrantes de mineralização. Em geral, estruturas, células e moléculas sinalizadoras bioativas são necessários para induzir a diferenciação de células-tronco em um tipo de tecido dentário (NAKASHIMA, 2005). Portanto, a probabilidade de produzir novo tecido de polpa funcional, injetando apenas células-tronco na câmara pulpar, sem estruturas ou moléculas de sinalização, podem ser muito baixas. Em vez disso, a regeneração da polpa deve considerar todos os três elementos (células, fatores de crescimento e *scaffolds*) para maximizar o potencial de sucesso.

3.3.3. Implantação de matrizes (*scaffolds*)

Para uma terapia de endodontia regenerativa mais prática, as células-tronco da polpa devem ser organizadas em uma estrutura tridimensional que pode apoiar a organização celular e a vascularização. Isto pode ser conseguido usando uma matriz de polímero poroso semeado com células da polpa (NAKASHIMA, 2005). Uma matriz deve conter fatores de crescimento para ajudar a proliferação e diferenciação das células-tronco, levando a tecidos melhorados e

de desenvolvimento mais rápido. A estrutura também pode conter nutrientes que promovem a sobrevivência celular e crescimento, e possivelmente antibióticos para prevenir qualquer infecção bacteriana nos sistemas de canais (MURRAY *et al.*, 2007).

Para atingir o objetivo da reconstrução do tecido pulpar, as matrizes devem atender a alguns requisitos específicos. A biodegradabilidade é essencial, uma vez que as matrizes precisam ser absorvidas pelos tecidos circundantes sem a necessidade de remoção cirúrgica. Uma elevada porosidade e tamanho dos poros adequados são necessários para facilitar a propagação e difusão celular por toda a estrutura. A taxa na qual a degradação ocorre deve coincidir com a taxa de formação de tecido; isso significa que enquanto as células estão fabricando sua própria matriz natural em torno de si, a matriz injetada é capaz de fornecer integridade estrutural, deixando o tecido recém-formado que assumirá o controle mecânico das cargas (SACHLOS, CZERNUSZKA, 2003).

Os tipos de materiais de matriz disponíveis são naturais ou sintéticos, biodegradáveis ou permanentes. Os materiais sintéticos incluem ácido polilático (PLA), ácido poliglicólico (PGA) e policaprolactona (PCL), que são todos poliésteres e se degradam dentro do corpo humano. As principais desvantagens estão relacionadas às dificuldades de obtenção de alta porosidade e tamanho ideal dos poros (MURRAY *et al.*, 2007). Há ainda os *scaffolds* nanofibrosos de polímero sintético que aumentam a adesão celular, diferenciação e formação de tecidos, servindo como uma matriz extracelular biomimética e têm a capacidade de formar construções de tecidos 3D clinicamente relevantes (HOLZWARTH, 2011).

Existe a possibilidade da injeção de *scaffolds*, nesta técnica, o tecido pulpar projetado é administrado em uma matriz de estrutura tridimensional macia, como um composto químico de gel coloidal. Os esforços têm sido dirigidos a torná-los fotopolimerizáveis, para que possam formar estruturas rígidas depois de serem implantados no local do tecido. Os géis fotopolimerizáveis são ferramentas promissoras para a engenharia de tecidos devido ao seu alto teor de água e propriedades elásticas semelhantes aos dos tecidos. O alto grau de expansão devido à sua natureza hidrofílica facilita a difusão de oxigênio e nutrientes no gel, tornando-os adequados para estruturas de engenharia de tecidos. As reações de fotopolimerização podem ocorrer em temperatura e pH fisiológicos, resultando em materiais que podem ser gelificados diretamente na presença de células ou tecidos, portanto viáveis para formações *in vivo* (MA; ELISSEFF, 2005).

Dentre os *scaffolds*, para contornar problemas da revascularização por indução de coágulo sanguíneo, Hargreaves *et al.*, (2008), sugerem que o plasma rico em plaquetas como matriz, satisfaz os principais critérios de *scaffold* para regeneração pulpar nomeadamente por ser autólogo, por ser fácil de preparar em ambiente de consultório, por ser rico em fatores de crescimento, por se degradar com o tempo e por formar uma matriz de fibrina tridimensional removendo os eritrócitos que se esperam que sofram necrose pouco tempo após a formação do coágulo.

Plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF) são duas fontes concentradas de plaquetas que têm sido utilizadas como matrizes naturais no campo da endodontia regenerativa. O PRP representa a primeira geração de plasma autólogo e tem uma maior concentração de plaquetas do que no sangue total. PRP pode fornecer um maior número e concentração de fatores de crescimento que pode estimular o processo de regeneração em tecidos duros e moles (MARX *et al.*, 2008). A PRF emergiu como uma estrutura em PER devido ao seu rico conteúdo de fatores de crescimento. Embora o PRP e o PRF contenham um número semelhante de plaquetas, a polimerização do PRF envolve apenas componentes endógenos, tornando-a uma rede de fibrina mais adequada para armazenamento de citocinas e fatores de crescimento e para migração celular (DOHAN *et al.*, 2016).

3.3.4. Impressão tridimensional com células

Outra abordagem para a criação de tecido pulpar de substituição pode ser criá-lo usando uma técnica de impressão celular tridimensional, nela um dispositivo semelhante a uma impressora jato de tinta é usado para dispensar camadas de células suspensas em um hidrogel, para recriar a estrutura do tecido da polpa dentária. (DUSSEILLER *et al.*, 2005). A técnica de impressão celular tridimensional pode ser usada para posicionar com precisão as células, e este método tem o potencial de criar construções de tecido que imitam a estrutura natural do tecido da polpa dentária. O posicionamento ideal das células em uma construção de engenharia de tecidos incluiria a colocação de células odontoblastóides ao redor da periferia para manter e reparar a dentina, com fibroblastos no núcleo pulpar apoiando uma rede de células vasculares e nervosas. Teoricamente, a desvantagem de usar a técnica de impressão celular tridimensional é que seria necessária uma orientação cuidadosa da construção do tecido pulpar de acordo com sua assimetria apical e coronal durante a colocação em sistemas de canais radiculares limpos e modelados (MURRAY *et al.*, 2007).

3.3.5. Terapia gênica

Na endodontia, a terapia gênica pode ser usada para entregar genes mineralizantes no tecido pulpar para promover a mineralização do tecido. Novas técnicas envolvendo vetores virais ou não virais podem fornecer genes para fatores de crescimento, fatores de transcrição e fatores extracelulares para moléculas de matriz em populações de células-alvo, como a glândula salivar (LI *et al.*, 2004).

Uma revisão recente discutiu o uso da entrega de genes em endodontia regenerativa, e um uso da entrega de genes em endodontia seria para entregar genes mineralizantes no tecido pulpar para promover a mineralização do tecido. Os pesquisadores devem aprender como avaliar com precisão e controlar a terapia gênica e torná-la muito específica para a célula no desenvolvimento de uma terapia gênica que seja segura para uso clínico. Devido à aparente alta de riscos à saúde, o desenvolvimento de uma terapia genética para realizar o tratamento endodôntico parece muito improvável num futuro próximo. A terapia gênica é um campo relativamente novo, e faltam evidências para demonstrar que esta tem o potencial de resgatar a polpa necrótica (NAKASHIMA, AKAMINE, 2005).

Há ainda a possibilidade de entrega de genes sem vetores virais através da inserção direta de DNA terapêutico em células-alvo: metodologia mais simples ou ainda a criação de uma esfera lipídica artificial (um lipossoma) com núcleo aquoso que transporta o DNA terapêutico através da membrana da célula alvo (BANSAL *et al.*, 2014).

3.4. Descoloração após procedimento endodôntico regenerativo

A descoloração da coroa após o PER é uma grande preocupação. Geralmente é observada com o uso de pasta antibiótica tripla que consiste em minociclina (KIM *et al.*, 2010). Também há relatos de descoloração com hidróxido de cálcio (NAGATA *et al.*, 2014). A câmara pulpar pode ser selada com agente adesivo dentinário para evitar manchas com pasta antibiótica tripla. A pasta antibiótica tripla também deve permanecer abaixo da junção amelocementária. Caso haja algum resíduo de pasta na câmara pulpar, deve-se removê-lo e enxugá-lo com bolinhas de algodão embebidas em álcool absoluto. Pasta antibiótica dupla consistindo em ciprofloxacina e metronidazol ou pasta antibiótica tripla modificado em que a minociclina é substituída por claritromicina (MANDRAS *et al.*, 2013) ou fosfomicina (YOLDAS *et al.*, 2016)

ou cefuroxima (LENHERR *et al.*, 2012) ou Arestin (KRASTL *et al.*, 2013) ou cefaclor (THIBODEAU *et al.*, 2007), que demonstraram evitar a coloração. Biodentine pode ser usado em vez de agregado de trióxido mineral (MTA) para reduzir o risco de descoloração (MARCONYAK *et al.*, 2016).

3.5. Considerações

- Embora a técnica clínica endodôntica regenerativa básica seja semelhante quando realizada em dentes imaturos, maduros, necróticos ou permanentes vitais, existem algumas variações clínicas (SAOUD *et al.*, 2016 b).
- Dentes permanentes necróticos imaturos — A remoção do tecido pulpar necrótico do canal com preparação mínima do canal é necessária porque as paredes do canal são finas e o preparo excessivo pode enfraquecer a estrutura radicular, tornando-a suscetível à fratura (CVEK *et al.*, 1992).
- Dentes permanentes necróticos maduros — Ao contrário dos dentes permanentes necróticos imaturos, os PERs em dentes permanentes necróticos maduros requerem desbridamento mecânico completo para ajudar a eliminar o tecido pulpar necrótico. Embora o espessamento das paredes do canal ou o desenvolvimento contínuo da raiz não seja esperado, após o tratamento regenerativo, o fechamento apical pode acontecer (SAOUD *et al.*, 2014).
- Dentes Permanentes Vitais Maduros — PER de dentes permanentes maduros vitais segue os mesmos passos usados para dentes permanentes maduros necróticos, exceto que em dentes vitais o componente de infecção bacteriana, como observado em casos de polpa necrótica, não é o mesmo (porque possui pouco ou nenhuma presença bacteriana na polpa) (NAGAOKA *et al.*, 1995). Portanto, esses dentes podem ser tratados em uma única consulta, eliminando assim a necessidade de colocação de hidróxido de cálcio no canal. Em estudo realizado por Wang *et al.* (2010) os autores relataram a existência de células-tronco funcionais em polpa dentária clinicamente comprometida com pulpíte irreversível.
- Dentes traumatizados com reabsorção radicular externa — Os PERs em dentes com ressecção radicular inflamatória externa refletem a técnica usada para dentes permanentes imaturos e necróticos. Esse tratamento é realizado com preparo mínimo do canal, a fim de evitar o afinamento das paredes do canal e o enfraquecimento da estrutura raiz do canal (SANTIAGO *et al.*, 2015).

- É importante observar que a literatura mais antiga recomenda que o tratamento endodôntico regenerativo seja usado em canais radiculares com um forame apical de pelo menos 1 mm de diâmetro. A literatura atual afirma que o tamanho final do canal do forame apical pode ser um tamanho de lima apical mestre de 0,32 milímetros. Foi demonstrado que esse tamanho menor ainda permite que as células sanguíneas do tecido periapical migrem para o espaço do canal (SAOUD *et al.*, 2016 b).

3.5.1. Obstáculos dos procedimentos endodônticos regenerativos

- A adesão do paciente pode ser preocupante devido às múltiplas consultas clínicas e à duração do tratamento (PULYODAN *et al.*, 2020).
- Pode ocorrer descoloração da coroa associada à minociclina em pasta antibiótica tripla e agregado de trióxido mineral (MTA) (cinza/branco) (PETRINO *et al.*, 2010);
- Fraturas radiculares foram observadas em alguns casos após PER (SAOUD *et al.*, 2016c)
- Cimento, ligamento periodontal e crescimento ósseo no espaço do canal podem resultar em anquilose interna (ANDREASEN, BAKLAND, 2012)
- Calcificação intracanal foi relatada após revascularização (CHEN *et al.*, 2012).
- A idade do paciente é crucial para o sucesso dos PERs. É mais provável que tenha sucesso em pacientes mais jovens do que em indivíduos mais velhos (PULYODAN *et al.*, 2020).
- Isolar, expandir e definir a população de células-tronco para aplicações endodônticas regenerativas é uma tarefa desafiadora. As células-tronco não dentárias também devem ser exploradas para aplicações odontológicas (BANSAL *et al.*, 2014).
- São necessários *scaffolds* vascularizados apropriados que sejam biodegradáveis e tenham a mesma taxa de degradação que a taxa de formação da construção de tecido manipulado (BANSAL *et al.*, 2014).
- É necessária uma melhor compreensão e controle sobre os fatores de crescimento para obter a construção de tecido de qualidade desejada (BANSAL *et al.*, 2014).
- Devem ser empregadas melhores estratégias de desinfecção que não interrompam a cicatrização e integração da polpa projetada com as paredes do canal radicular e também reduzam o número de sessões clínicas (BANSAL *et al.*, 2014).

- Devem ser encontrados métodos para superar certos problemas do procedimento, como sangramento insuficiente na segunda consulta, descoloração dentária, falta de desenvolvimento radicular na área cervical do dente, que é crítica para a resistência dentária (NOSRAT *et al.*, 2013).
- Resultados desfavoráveis, como desenvolvimento radicular deficiente ou inexistente, deposição de tecido duro semelhante ao cimento nas paredes do canal radicular ou formação de ilhas ósseas ao longo dos canais radiculares devem ser tratados (YAMAUCHI *et al.*, 2011).
- As abordagens atuais de tratamento tendem a estimular respostas mais reparadoras do que regenerativas em relação ao novo tecido gerado (SIMON, SMITH, 2014).

4. Conclusão

As estratégias endodônticas regenerativas têm o potencial de salvar muitos dentes cuja integridade estrutural foi comprometida. No geral, foram relatados avanços rápidos no campo da endodontia regenerativa, que tem apoiado e promovido PERs a serem realizados clinicamente enquanto as abordagens de localização celular e o transplante de células-tronco estão em fase pré-clínica. Apesar dos excelentes efeitos na resolução da lesão apical, os resultados da regeneração pulpar por PERs ainda são imprevisíveis. O transplante de células-tronco é atualmente proposto como forma potencial de regenerar tecidos pulpares verdadeiros. No entanto, ensaios clínicos prospectivos e avaliações histológicas são necessários identificar suas aplicações na tradução clínica, tornando-as alcançável e previsível na prática odontológica. Como a endodontia regenerativa tem orientação clínica, o sucesso da área depende da introdução final de tais terapias na prática clínica em geral. Assim, há necessidade de maiores ensaios clínicos para definição de um protocolo totalmente seguro e eficaz, assim como, estudos prospectivos de acompanhamento dos pacientes submetidos a essas terapias.

5. Referências

AL-HEZAIMI, K. *et al.* A Hybrid Approach to Direct Pulp Capping by Using Emdogain with a Capping Material. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 5, p. 667–672, maio 2011.

ANDREASEN, J. O.; BAKLAND, L. K. Pulp regeneration after non-infected and infected necrosis, what type of tissue do we want? A review. **Dental Traumatology**, v. 28, n. 1, p. 13–18, 20 set. 2011.

AUSTAH, O. *et al.* Comprehensive Characterization of 2 Immature Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures. **Journal of Endodontics**, v. 44, n. 12, p. 1802–1811, dez. 2018.

BANCHS, F.; TROPE, M. Revascularization of Immature Permanent Teeth With Apical Periodontitis: New Treatment Protocol? **Journal of Endodontics**, v. 30, n. 4, p. 196–200, abr. 2004.

BANSAL, R. Regenerative Endodontics: A Road Less Travelled. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, 2014.

BARTOLS, A. *et al.* Reciproc vs. hand instrumentation in dental practice: a study in routine care. **PeerJ**, v. 4, p. e2182, 28 jun. 2016.

BARTOLS, A. *et al.* A retrospective assessment of different endodontic treatment protocols. **PeerJ**, v. 8, p. e8495, 30 jan. 2020.

BIEL, P. *et al.* Interactions between the Tetrasodium Salts of EDTA and 1-Hydroxyethane 1,1-Diphosphonic Acid with Sodium Hypochlorite Irrigants. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 4, p. 657–661, abr. 2017.

CHEN, M. Y.-H. . *et al.* Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. **International Endodontic Journal**, v. 45, n. 3, p. 294–305, 14 nov. 2011.

COCHRAN, D. L. *et al.* Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Stimulation of Bone Formation Around Endosseous Dental Implants. **Journal of Periodontology**, v. 70, n. 2, p. 139–150, fev. 1999.

- CVEK, M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. **Dental Traumatology**, v. 8, n. 2, p. 45–55, abr. 1992.
- DEMARCO, F. F. *et al.* Effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 11, p. 1805–1811, 1 nov. 2010.
- DING, R. Y. *et al.* Pulp Revascularization of Immature Teeth With Apical Periodontitis: A Clinical Study. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 5, p. 745–749, maio 2009.
- DIOGENES, A. *et al.* An update on clinical regenerative endodontics. **Endodontic Topics**, v. 28, n. 1, p. 2–23, mar. 2013.
- DOHAN, D. M. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e37–e44, mar. 2006.
- DUNCAN, H. F.; COOPER, P. R.; SMITH, A. J. Dissecting dentine–pulp injury and wound healing responses: consequences for regenerative endodontics. **International Endodontic Journal**, v. 52, n. 3, p. 261–266, 6 fev. 2019.
- DUSSEILLER, M. R. *et al.* An inverted microcontact printing method on topographically structured polystyrene chips for arrayed micro-3-D culturing of single cells. **Biomaterials**, v. 26, n. 29, p. 5917–5925, out. 2005.
- FRANCKE, O. C. Capping of the living pulp: from Philip Pfaff to John Wessler. **Bulletin of the History of Dentistry**, v. 19, n. 2, p. 17–23, 1 dez. 1971.
- GHER, M. E. *et al.* Bone grafting and guided bone regeneration for immediate dental implants in humans. **Journal of Periodontology**, v. 65, n. 9, p. 881–891, 1 set. 1994.
- GOLDBERG, M. *et al.* Minéralisation de la pulpe dentaire : apports de l'ingénierie tissulaire aux thérapeutiques de demain en odontologie. **Pathologie Biologie**, v. 50, n. 3, p. 194–203, abr. 2002.
- GROSSMAN, L. I. Endodontics 1776-1976: a bicentennial history against the background of general dentistry. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 93, n. 1, p. 78–87, 1 jul. 1976.

HARGREAVES, K. M. *et al.* **Cohen's pathways of the pulp**. [s.l.] Mosby, 2020.

HARGREAVES, K. M.; DIOGENES, A.; TEIXEIRA, F. B. Treatment Options: Biological Basis of Regenerative Endodontic Procedures. **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 3, p. S30–S43, mar. 2013.

HOLZWARTH, J. M.; MA, P. X. 3D nanofibrous *scaffolds* for tissue engineering. **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, n. 28, p. 10243, 2011.

HU, L. *et al.* Decellularized Swine Dental Pulp as a Bioscaffold for Pulp Regeneration. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–9, 1 jan. 2017.

HUANG, G. T.-J. .; GRONTHOS, S.; SHI, S. Mesenchymal Stem Cells Derived from Dental Tissuesvs. Those from Other Sources: Their Biology and Role in Regenerative Medicine. **Journal of Dental Research**, v. 88, n. 9, p. 792–806, set. 2009.

IWAYA, S.; IKAWA, M.; KUBOTA, M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. **Dental Traumatology**, v. 17, n. 4, p. 185–187, ago. 2001.

JAJU, S.; JAJU, P. P. Newer Root Canal Irrigants in Horizon: A Review. **International Journal of Dentistry**, v. 2011, n. 10.1155/2011/851359, p. 1–9, 2011.

JUNG, I.; LEE, S.; HARGREAVES, K. Biologically Based Treatment of Immature Permanent Teeth with Pulpal Necrosis: A Case Series. **Journal of Endodontics**, v. 34, n. 7, p. 876–887, jul. 2008.

KIM, J.-H. *et al.* Tooth Discoloration of Immature Permanent Incisor Associated with Triple Antibiotic Therapy: A Case Report. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 6, p. 1086–1091, jun. 2010.

KINDLER, V. Postnatal stem cell survival: does the niche, a rare harbor where to resist the ebb tide of differentiation, also provide lineage-specific instructions? **Journal of Leukocyte Biology**, v. 78, n. 4, p. 836–844, 1 out. 2005.

KRASTL, G. *et al.* Tooth discoloration induced by endodontic materials: a literature review. **Dental Traumatology**, v. 29, n. 1, p. 2–7, 19 abr. 2012.

LENHERR, P. *et al.* Tooth discoloration induced by endodontic materials: a laboratory study. **International Endodontic Journal**, v. 45, n. 10, p. 942–949, 16 abr. 2012.

LI, J. *et al.* Developing a convenient large animal model for gene transfer to salivary glands in vivo. **The Journal of Gene Medicine**, v. 6, n. 1, p. 55–63, 1 jan. 2004.

LOVELACE, T. W. *et al.* Evaluation of the Delivery of Mesenchymal Stem Cells into the Root Canal Space of Necrotic Immature Teeth after Clinical Regenerative Endodontic Procedure. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 2, p. 133–138, fev. 2011.

MA, P. X.; ELISSEEFF, J. **Scaffolding In Tissue Engineering**. [s.l.] CRC Press, 2005. p. 71–72

MACHADO, M. E. DE L. **Endodontia: da biologia à técnica**. São Paulo: Santos, 2007.

MANDRAS, N. *et al.* Antibacterial Efficacy and Drug-Induced Tooth Discolouration of Antibiotic Combinations for Endodontic Regenerative Procedures. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 26, n. 2, p. 557–563, abr. 2013.

MARCONYAK, L. J. *et al.* A Comparison of Coronal Tooth Discoloration Elicited by Various Endodontic Reparative Materials. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 3, p. 470–473, 1 mar. 2016.

MARX, R. E. *et al.* Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 85, n. 6, p. 638–646, 1 jun. 1998.

MURRAY, P. E.; GARCIA-GODOY, F.; HARGREAVES, K. M. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. **Journal of Endodontics**, v. 33, n. 4, p. 377–390, abr. 2007.

NAGAOKA, S. *et al.* Bacterial invasion into dentinal tubules of human vital and nonvital teeth. **Journal of Endodontics**, v. 21, n. 2, p. 70–73, fev. 1995.

NAGATA, J. Y. *et al.* Microbial Evaluation of Traumatized Teeth Treated with Triple Antibiotic Paste or Calcium Hydroxide with 2% Chlorhexidine Gel in Pulp Revascularization. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 6, p. 778–783, jun. 2014.

- NAKASHIMA, M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 16, n. 3, p. 369–376, 1 jun. 2005.
- NAKASHIMA, M. *et al.* Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 8, n. 1, 9 mar. 2017.
- NAKASHIMA, M.; AKAMINE, A. The Application of Tissue Engineering to Regeneration of Pulp and Dentin in Endodontics. **Journal of Endodontics**, v. 31, n. 10, p. 711–718, out. 2005.
- NAKASHIMA, M.; IOHARA, K. Mobilized Dental Pulp Stem Cells for Pulp Regeneration: Initiation of Clinical Trial. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 4, p. S26–S32, abr. 2014.
- NIWA, T. *et al.* The dynamics of TGF- β in dental pulp, odontoblasts and dentin. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 13 mar. 2018.
- NOSRAT, A. *et al.* Is Pulp Regeneration Necessary for Root Maturation? **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 10, p. 1291–1295, out. 2013.
- OSTBY, B. N. The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 19, p. 324–353, 1 dez. 1961.
- PEREIRA, R. E. P. Endodontia regenerativa: alteração de paradigma no tratamento de dentes necrosados. **repositorio-aberto.up.pt**, 10 jul. 2014.
- PETRINO, J. A. *et al.* Challenges in Regenerative Endodontics: A Case Series. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 3, p. 536–541, mar. 2010.
- PULYODAN, M. K. *et al.* Regenerative Endodontics: A Paradigm Shift in Clinical Endodontics. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 12, n. Suppl 1, p. S20–S26, 1 ago. 2020.
- RAGHAVENDRA, S.; GATHANI, K. *Scaffolds* in regenerative endodontics: A review. **Dental Research Journal**, v. 13, n. 5, p. 379, 2016.
- ROBERTS-CLARK, D. J.; SMITH, A. J. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. **Archives of Oral Biology**, v. 45, n. 11, p. 1013–1016, nov. 2000.

SACHLOS, E.; CZERNUSZKA, J. Making Tissue Engineering *Scaffolds* Work. Review: The application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering *scaffolds*. **European Cells and Materials**, v. 5, p. 29–40, 30 jun. 2003.

SANTIAGO, C. N. *et al.* Revascularization Technique for the Treatment of External Inflammatory Root Resorption: A Report of 3 Cases. **Journal of endodontics**, v. 41, n. 9, p. 1560–1564, 1 set. 2015.

SAOUD, T. *et al.* Regeneration and Repair in Endodontics—A Special Issue of the Regenerative Endodontics—A New Era in Clinical Endodontics. **Dentistry Journal**, v. 4, n. 1, p. 3, 27 fev. 2016a.

SAOUD, T. M. *et al.* Treatment of Mature Permanent Teeth with Necrotic Pulps and Apical Periodontitis Using Regenerative Endodontic Procedures: A Case Series. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 1, p. 57–65, jan. 2016b.

SAOUD, T. M. A. *et al.* Treatment of a Large Cystlike Inflammatory Periapical Lesion Associated with Mature Necrotic Teeth Using Regenerative Endodontic Therapy. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 12, p. 2081–2086, dez. 2014.

SAOUD, T. M. A. *et al.* Regenerative Endodontic Procedures for Traumatized Teeth after Horizontal Root Fracture, Avulsion, and Perforating Root Resorption. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 10, p. 1476–1482, out. 2016c.

SIMON, S.; SMITH, A. J. Regenerative endodontics. **British Dental Journal**, v. 216, n. 6, p. E13–E13, mar. 2014.

SMITH, A. J. *et al.* Dental regeneration and materials—a partnership. **Clinical Oral Investigations**, v. 12, n. 2, p. 103–108, 13 fev. 2008.

TAWEEWATTANAPAISAN, P. *et al.* The Effects of EDTA on Blood Clot in Regenerative Endodontic Procedures. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 3, p. 281–286, mar. 2019.

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

TOMSON, P. L. *et al.* Dissolution of bio-active dentine matrix components by mineral trioxide aggregate. **Journal of Dentistry**, v. 35, n. 8, p. 636–642, ago. 2007.

TORRES, J. C. M. **Técnicas de regeneração endodôntica**. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10284/2403>>. Acesso em: 2 nov. 2023.

TREVINO, E. G. *et al.* Effect of Irrigants on the Survival of Human Stem Cells of the Apical Papilla in a Platelet-rich Plasma Scaffold in Human Root Tips. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 8, p. 1109–1115, ago. 2011.

WANG, Z. *et al.* Putative Stem Cells in Human Dental Pulp with Irreversible Pulpitis: An Exploratory Study. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 5, p. 820–825, maio 2010.

WEI, X. *et al.* Expert consensus on regenerative endodontic procedures. **International Journal of Oral Science**, v. 14, n. 1, dez. 2022.

WERNER, S.; GROSE, R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 3, p. 835–870, jul. 2003.

WIDBILLER, M. *et al.* Cell Homing for Pulp Tissue Engineering with Endogenous Dentin Matrix Proteins. **Journal of Endodontics**, v. 44, n. 6, p. 956-962.e2, jun. 2018.

WRIGHT, P.; KAHLER, B.; WALSH, L. Alkaline Sodium Hypochlorite Irrigant and Its Chemical Interactions. **Materials**, v. 10, n. 10, p. 1147, 29 set. 2017.

YAMAUCHI, N. *et al.* Immunohistological Characterization of Newly Formed Tissues after Regenerative Procedure in Immature Dog Teeth. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 12, p. 1636–1641, dez. 2011.

YAN, H. *et al.* Regenerative Endodontics by Cell Homing: A Review of Recent Clinical trials. **Journal of Endodontics**, v. 49, n. 1, p. 4–17, jan. 2023.

YANPISET, K.; TROPE, M. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after different treatment methods. **Dental Traumatology**, v. 16, n. 5, p. 211–217, out. 2000.

YOLDAŞ, S. E. *et al.* Comparison of the Potential Discoloration Effect of Bioaggregate, Biodentine, and White Mineral Trioxide Aggregate on Bovine Teeth: In Vitro Research. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 12, p. 1815–1818, dez. 2016.

YOUSSEF, A. *et al.* Regenerative Endodontic Procedures for the Treatment of Necrotic Mature Teeth: A Preliminary Randomised Clinical Trial. **International Endodontic Journal**, v. 55, n. 4, 14 jan. 2022.

ZHAI, Q. *et al.* Dental stem cell and dental tissue regeneration. **Frontiers of Medicine**, v. 13, n. 2, p. 152–159, 4 jul. 2018.