

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

MIRELLY BEZERRA XAVIER CARVALHO E SÁ

**REVISÃO DE LITERATURA: REGENERAÇÃO PULPAR COM PLASMA RICO EM
FIBRINA.**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2020

MIRELLY BEZERRA XAVIER CARVALHO E SÁ

**REVISÃO DE LITERATURA: REGENERAÇÃO PULPAR COM PLASMA
RICO EM FIBRINA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor
Leão Sampaio, como pré-requisito para
obtenção do grau de Bacharel.

Orientadora: Prof^a. Dra. Cláudia Sampaio Leal
Suzuki

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2020

MARIA CLARA CORREIA NOBRE

MIRELLY BEZERRA XAVIER CARVALHO E SÁ

**REVISÃO DE LITERATURA: REGENERAÇÃO PULPAR COM PLASMA
RICO EM FIBRINA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor
Leão Sampaio, como pré-requisito para
obtenção do grau de Bacharel.

Aprovado em 03/07/2020.

BANCA EXAMINADORA

PROFESSOR (A) DOUTOR (A) CLÁUDIA SAMPAIO LEAL SUZUKI
ORIENTADOR (A)

PROFESSOR (A) MESTRE (A) ISAAC DE SOUSA ARAÚJO
MEMBRO EFETIVO

PROFESSOR (A) ESPECIALISTA MARINA CAVALCANTI DE ALENCAR
MEMBRO EFETIVO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, Ana Maria Bezerra Tavares, por todo sacrifício, preocupação e apoio em prol da minha educação e bem-estar geral, a sua capacidade de sempre acreditar e investir em mim, por sempre estar ao meu lado independente de qualquer circunstância, proporcionando amor, suporte e ensinamentos, que foram fundamentais para me tornar-se a pessoa que sou hoje. Mãe, seu cuidado e dedicação foi o que me deram, em alguns momentos, a força para seguir. Ao meu marido Raimundo e meu filho Talles Bezerra, pelo apoio, compreensão e carinho em todos os momentos dessa importante etapa acadêmica. Muito obrigado por tudo! Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pelo dom da vida, pelo seu infinito amor e por cuidar de mim em todos os momentos.

Mais uma vez a minha mãe Ana Maria, por estar sempre ao meu lado, obrigada por tudo.

Ao meu filho, Talles Bezerra Carvalho e Sá por ser minha maior motivação, de onde provém toda a minha força e confiança.

Ao meu esposo Raimundo De Carvalho e Sá, pelo companheirismo, amor e amizade destinados à nossa família.

A minha amiga de vida e dupla de graduação, Maria Clara Correia Nobre, pela sua amizade e parceria sempre, sem a sua lealdade e compromisso esse trabalho não seria possível.

A minha Orientadora, Prof. Dra. Claudia Leal Suzuki, pela paciência na orientação, por todos os ensinamentos e incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

A todas as pessoas que possam ter contribuído direta ou indiretamente para que esse momento chegasse.

RESUMO

O tratamento de dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar representa um grande desafio a terapia endodôntica, uma vez que o protocolo de apicificação deixa os dentes fragilizados. Dentro deste contexto, a endodontia regenerativa é uma nova proposta de tratamento que visa a continuação da formação da raiz, e conseqüentemente evitaria a fragilidade e fratura dos dentes acometidos. Desta forma, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre a regeneração pulpar, em relação aos resultados clínicos e os materiais utilizados. Foi realizada consulta nas bases de dados PUBMED, SCIELO, BVS, COCHRANE LIBRARY, LILACS, utilizando os descritores necrose da polpa dentária, fibrina rica em plaquetas (PRF), endodontia regenerativa nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 10 anos, estudos em seres humanos e animais, incluindo que tiveram sua importância em relação ao tema e trabalhos que estavam disponíveis para leitura. Já os critérios de exclusão foram os trabalhos publicados anteriormente à 2010. Através da pesquisa na literatura, pode-se observar que a técnica de regeneração pulpar apresentou vantagens significativas sobre a técnica de apicificação com hidróxido de cálcio ou MTA, por possibilitar a continuação do desenvolvimento radicular e aumento da espessura das paredes dentinárias.

Palavras-chave: necrose da polpa dentária. Fibrina rica em plaquetas. Endodontia regenerativa.

ABSTRACT

The treatment of teeth with incomplete rhizogenesis and pulp necrosis represents a great challenge to endodontic therapy, since the apexification protocol leaves teeth fragile. Within this context, regenerative endodontics is a new treatment proposal that aims at the further formation root, and consequently avoid the fragility and fracture of the affected teeth. Thus, the objective of this study was to review the literature on pulp regeneration, in relation to clinical results and the materials used. Consultations were carried out in the PUBMED, SCIELO, BVS, COCHRANE LIBRARY, LILACS databases, using the descriptors of dental pulp necrosis, platelet-rich fibrin (PRF), regenerative endodontics in Portuguese, English and Spanish. The inclusion criteria were articles published in the last 10 years, studies in humans and animals, including classic articles, which had their importance in relation to the theme and works that were available for reading. The exclusion criteria were the works published prior to 2010. Through research in the literature, it can be observed that the pulp regeneration technique presented significant advantages over the apexification technique with calcium hydroxide or MTA, as it allows the further development root and increased thickness of dentinal walls.

Keyword: dental pulp necrosis. Platelet-rich fibrin. Regenerative endodontics.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resultados do procedimento de regeneração pulpar usando scaffold.....	25
---	----

LISTA DE SIGLAS

AAE Associação Americana de Endodontista

BVS Biblioteca Virtual em Saúde

Ca (OH)² Hidróxido de Cálcio

CHX Clorexidina

EDTA Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

K Kerr

MTA Mineral Trióxido Agregado

NaClO Hipoclorito de Sódio

PRF Plasma Rico em Fibrina

PRP Plasma Rico em Plaqueta

PTA Pasta triantibiótica

SCIELO Scientific Electronic Library Online

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA.....	10
3 REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 INDICAÇÃO DA REGENERAÇÃO PULPAR.....	11
3.2 SEQUÊNCIA OPERATÓRIA	13
3.2.1 DESCONTAMINAÇÃO DO CANAL	13
3.2.2 INSTRUMENTAÇÃO PASSIVA	13
3.2.3 SUBSTÂNCIAS AUXILIARES	14
3.3 MEDICAÇÃO INTRACANAL	17
3.4 CONFECÇÃO DO SCAFFOLD.....	19
3.5 SELAMENTO	22
3.6 TIPOS DE RESPOSTA DA REGENERAÇÃO	23
4 RESULTADOS	25
5 DISCUSSÃO	31
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A apicificação é a técnica convencional mais utilizada na odontologia para casos de rizogênese incompleta e necrose pulpar, porém apresenta algumas desvantagens. A apicificação se propõe a induzir a formação de uma barreira mineralizada no ápice do dente, através de várias trocas de medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio. Este tratamento é realizado à longo prazo e não estimula o desenvolvimento radicular, deixando o elemento dental cada vez mais susceptível a fratura da raiz (GUVEN, KARAPINAR-KAZANDAG e TANALP, 2017).

A endodontia regenerativa tem avançado em busca de métodos que propõe o fechamento e desenvolvimento do ápice radicular. O conceito de terapia endodôntica regenerativa tem sido definido como procedimentos biologicamente projetados para substituir estruturas danificadas, incluindo a dentina e demais estruturas, bem como as células do complexo dentino pulpar (MOODLEY *et al.*, 2017).

De acordo com Bezgin e Seonmez (2015), a regeneração pulpar é uma técnica simples e de baixo custo, que se mostrou eficiente no tratamento endodôntico regenerativo quando comparada com a apicificação.

Segundo Murray (2018), a regeneração é uma nova alternativa de tratamento na odontologia restauradora, onde a mesma visa estimular o crescimento de um novo tecido, sendo indicada em casos de dentes permanentes com necrose pulpar e rizogênese incompleta (DOHAN *et al.*, 2006).

Segundo Kahler, Kahler e Lin (2018), o tratamento endodôntico regenerativo tem uma grande importância para o desenvolvimento radicular, pois é capaz de estimular o espessamento das paredes de dentina, aumentar o comprimento radicular, promover a regressão da lesão periapical e fechamento do ápice. O protocolo para regeneração deve seguir os seguintes passos: acesso, descontaminação dos canais, medicação intracanal, confecção do scaffold e selamento coronário (MURRAY, 2018).

Segundo Albuquerque *et al.* (2014), o protocolo da regeneração inicia-se com a desinfecção dos canais radiculares por meio da instrumentação mecânica e do uso de soluções irrigadoras. Após a desinfecção, é confeccionado um arcabouço com potencial regenerativo e posteriormente este dente deve ser selado adequadamente para que não haja infiltração de contaminantes.

A motivação para realizar esse trabalho se deu pela importância da regeneração pulpar como uma nova alternativa de tratamento para a odontologia, onde a mesma é capaz de estimular a formação de um novo tecido em dentes com necrose pulpar e rizogênese

incompleta. É uma técnica de baixo custo, contribuindo assim para que os profissionais da área odontológica e estudantes tenham uma nova perspectiva sobre o tratamento de dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar.

A justificativa desse trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre regeneração pulpar e apresentar uma nova forma de tratamento endodôntico para dentes com necrose pulpar e rizogênese incompleta, por meio da técnica de regeneração pulpar, utilizando o Plasma Rico em Fibrina (PRF) como biomaterial estimulador da formação de um novo tecido.

O objetivo deste trabalho foi estudar a técnica de regeneração pulpar revisando a literatura, e descrever os principais fatores para a obtenção de sucesso na técnica de regeneração pulpar em dentes necrosado com ápice imaturo, utilizando PRF como scaffold.

2 METODOLOGIA

O presente estudo enquadra-se na modalidade descritiva transversal, buscando reunir informações em certo momento sobre o assunto proposto de forma objetiva e reproduzível. Realizando uma busca de artigos científicos nas bases de dados: SCIELO, PUBMED, BVS e COCHRANE LIBRARY, LILACS. Utilizando os termos: necrose da polpa dentária, plasma rico em fibrina (PRF) e endodontia regenerativa.

Os idiomas da pesquisa foram da língua portuguesa e inglesa. Os artigos foram buscados na íntegra para leitura, num total de 33 artigos. Pois os mesmos passaram por uma análise criteriosa para sua inclusão. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 10 anos, estudos em seres humanos e animais, que tiveram sua importância em relação ao tema e trabalhos que estavam disponíveis para leitura. Já os critérios de exclusão foram os trabalhos publicados anteriormente a 2010.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 INDICAÇÃO DA REGENERAÇÃO PULPAR

Segundo Bruschi *et al.* (2015), os traumatismos dentários podem ter como seqüela a necrose pulpar, em pacientes jovens esta condição pode prejudicar o desenvolvimento radicular resultando em dentes com ápice imaturo (rizogênese incompleta). O tratamento que vem sendo mais utilizado nesses casos e com um alto índice de sucesso é a apicificação, que consiste na formação de uma barreira mineralizada na região apical. No entanto, apresentam algumas desvantagens como necessidade de várias trocas de medicação intracanal com hidróxido de cálcio até que o ápice se feche por completo. Estas sucessivas trocas não reforçam as paredes dentinárias e podem fragilizar sua estrutura, favorecendo a ocorrência de fraturas.

O tratamento endodôntico convencional baseia-se na aplicação de técnicas para realizar o preparo químico-mecânico do sistema de canais radiculares com intuito de combater uma infecção. Este preparo pode se tornar ainda mais complexo em casos de dentes necrosados com ápice incompleto, pois apresentam uma intensa atividade bacteriana. Geralmente o tratamento proposto para esses casos é a apicificação, que consiste na inserção de uma barreira de mineral trióxido agregado ou várias trocas de hidróxido de cálcio, porém essas sucessivas trocas podem causar uma fragilização das paredes dentinárias. Portanto, é necessário inovar em procedimentos que minimizem os pontos negativos e que tenha a capacidade de regenerar esse tecido pulpar, como é o caso da regeneração pulpar. Os autores observaram que a regeneração pulpar é um método eficaz que pode induzir a maturação em dentes necrosados com ápice imaturo e que os tratamentos com PRF podem melhorar e acelerar o resultado desejado da técnica regenerativa (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Existem muitos fatores que podem influenciar na terapia regenerativa, podendo estar presentes no período pré-operatório, trans-operatório e pós-operatório. Nos fatores pré-operatórios considera-se a idade do paciente, quanto mais jovem maior será a capacidade regenerativa, inclui também o grau de severidade da doença e durabilidade da patologia, para avaliar a viabilidade do tratamento. Nos critérios trans-operatórios são consideradas quais as soluções irrigadoras, medicação intracanal de escolha, obediência do protocolo por parte do cirurgião dentista e ausência de quaisquer contaminações. Conclui-se o pós-operatório com avaliações radiográficas, testes de vitalidade pulpar, acompanhamento e preservação do paciente (DEMIRCI, GÜNERI e ÇALIŞKAN, 2020).

Segundo Albuquerque *et al.* (2014), a regeneração pulpar é uma nova opção de tratamento na endodontia, proposta para dentes imaturos com necrose pulpar ou pulpite irreversível, seja com ou sem lesão periapical. É um procedimento simples, que apresenta resultados benéficos, pois não fragiliza o dente, pode induzir fechamento apical e espessamento das paredes dentinárias.

As vantagens do tratamento endodôntico regenerativo sobre o tratamento endodôntico convencional incluem a menor necessidade de consultas repetidas, minimizando os custos para o paciente, reduzindo as chances de infecções trans-operatórias, além de facilitar uma maior colaboração do paciente, por se tratar de menos sessões operatórias. Além de ser uma alternativa de tratamento pode permitir a continuação do desenvolvimento da raiz e regressão da lesão periapical (KESWANI e PANDEY, 2013; BRUSCHI *et al.*, 2015).

Segundo a literatura os primeiros autores a apresentarem relato sobre o assunto regeneração pulpar foram Rule e Winter no ano de 1966, onde os mesmos afirmaram que o foco era o tratamento endodôntico de dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar, onde o objetivo da técnica era proporcionar a formação de um novo tecido no interior do canal radicular, que poderia proporcionar um aumento da espessura e comprimento das paredes dentinárias (BRUSCHI *et al.*, 2015).

A endodontia regenerativa depende da engenharia de tecidos que fornece um conjunto de ferramentas que podem ser usadas para executar esse processo. A engenharia de tecidos geralmente incorpora três elementos-chave: fatores de crescimento, scaffolds, e a presença de células (BANSAL *et al.*, 2014; RAY JR *et al.*, 2016).

A regeneração ocorre devido ao grande suprimento celular e vascular presentes nos dentes com ápice aberto. Porém, é necessário que aconteça a descontaminação total do canal radicular, pois se persistir a presença de bactérias no conduto radicular, as células-tronco da papila apical serão impedidas de induzir uma formação de um novo tecido, com isso explicam que a regeneração advém das células-tronco multipotentes presentes na região periapical ou nas paredes dentinárias, com alta capacidade de diferenciação em odontoblastos, cementoblastos e fibroblastos (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014; MOODLEY *et al.*, 2017).

O Plasma Rico Em Fibrina está sendo cada vez mais procurado e estudado pelos profissionais da saúde, incluindo os cirurgiões dentistas, principalmente por sua alta capacidade regenerativa que proporciona o aumento de ligação com as células ósseas, pulpares e do ligamento periodontal. Além de aumentar o colágeno nas células da gengiva e do osso, proporciona também uma ação anti-inflamatória e constante diferenciação celular (STRAUSS *et al.*, 2019).

3.2 SEQUÊNCIA OPERATÓRIA

3.2.1 DESCONTAMINAÇÃO DO CANAL

A terapia em sistemas de canais radiculares infectados é a descontaminação dos canais radiculares através de meios químicos e mecânicos. Entretanto, em dentes com desenvolvimento radicular imaturo, a remoção de microrganismos por meios mecânicos é limitada como resultado das paredes dentinárias finas e frágeis das raízes, portanto a desinfecção do sistema de canais radiculares nesses casos geralmente depende de irrigação e medicamentos intracanal (SOARES *et al.*, 2013).

Com isso, a descontaminação dos canais radiculares deve ser realizada de forma delicada e passiva. O uso de substâncias químicas auxiliares como o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), onde o mesmo deve ser inserido dentro do canal e não deve ser lavado, pois é imprescindível para ajudar na regeneração celular, por liberar fatores de crescimento, além de favorecer a proliferação e diferenciação celular (KESWANI e PANDEY, 2013).

É importante que o canal esteja livre de qualquer foco de infecção, pois os canais limpos contam com presença das células da papila apical. Essas células são extremamente importantes para o sucesso da terapia, visto que proporcionam o reparo e a regeneração tecidual (CHEN *et al.*, 2011).

3.2.2 INSTRUMENTAÇÃO PASSIVA

Os casos de regeneração pulpar de forma geral são realizados em duas sessões, onde na primeira ocorre a limpeza do sistema de canais radiculares com uso de soluções irrigadoras e instrumentação, que deve ser feita com o auxílio de limas endodônticas tocando suavemente as paredes para que não haja um alargamento excessivo, evitando a fragilização das paredes dentinárias, ou seja, a sanificação é obtida por meio de um preparo mecânico mínimo, irrigação abundante e medicação intracanal satisfatória. Em seguida deve ser feita a inserção da pasta triantibiótica ou hidróxido de cálcio (LOVELACE *et al.*, 2011; NAGEH, AHMED e EL-BAZ, 2018; ALEXANDER *et al.*, 2019).

Para que possa ser realizada a regeneração pulpar, há a necessidade de realizar a sanificação dos sistemas de canais. Essa desinfecção ocorre através do preparo químico mecânico utilizando instrumentos endodônticos e por meio de soluções químicas auxiliares. Devido às frágeis paredes dos canais radiculares dos dentes com rizogênese incompleta, o preparo mecânico deve ser cuidadoso (LOVELACE *et al.*, 2011).

Murray (2018) relatou que as desvantagens de tratar dentes incompletamente desenvolvidos envolvem a fragilidade das paredes dentinárias por apresentarem-se finas e fracas, propiciando a fratura por excesso de carga. No entanto, o tratamento regenerativo tem a chance de reverter essa situação podendo aumentar o espessamento das paredes dentinárias e o comprimento radicular, diminuindo assim os riscos de fraturas pós-operatórias. A desinfecção é feita através de instrumentação passiva, uso de soluções irrigadoras e medicação intracanal, logo após a descontaminação do canal radicular é inserido um arcabouço. Este deve proporcionar o crescimento tecidual e estimular a invaginação de células-tronco para região apical de dentes imaturos a fim de favorecer o processo da regeneração.

Para Lee *et al.* (2015), atualmente ainda não há um protocolo único recomendado neste tipo de abordagem terapêutica. Porém a American Association of Endodontics (AAE), propôs que se deve seguir as seguintes etapas para ocorrer à regeneração pulpar com sucesso: na primeira consulta deve-se realizar o raio-x inicial, seguido da anestesia local, isolamento absoluto e acesso coronário. Deve-se proceder com uma irrigação passiva por pressão positiva com 20 mL de NaClO 1.5% (hipoclorito de sódio) ou digluconato de clorexidina a 2%, em seguida realizar a secagem do canal radicular com pontas de papel absorvente, aplicação do hidróxido de cálcio ou da pasta triantibiótica (ciprofloxacina, metronidazol e cefaclor) como medicação intracanal. Por fim, restauração provisória da cavidade (algodão na entrada dos canais, cotosol, e cimento de ionômero de vidro).

Na segunda consulta, segue com a anestesia local, isolamento absoluto, acesso coronário, irrigação com EDTA 17% e secagem dos canais com pontas papel absorvente. Em seguida, deve-se induzir o sangramento no ápice radicular através de instrumentação cuidadosa. Após a formação do coágulo, a confecção de um tampão com MTA é utilizado para vedar a entrada de bactérias. Em seguida realizar o selamento, inserir uma camada do cimento ionômero de vidro como forrador e confeccionar a restauração definitiva com resina composta (AAE, 2018).

Durante o período de preservação é necessário fazer o acompanhamento do paciente para verificar se o mesmo está respondendo positivamente ao tratamento e realizar um exame radiográfico para observar o aumento da espessura das paredes da raiz (AAE, 2018).

3.2.3 SUBSTÂNCIAS AUXILIARES

As soluções irrigadoras tem um papel imprescindível na desinfecção inicial dos sistemas de canais radiculares, porém devem apresentar características ideais como efeito

bactericida, bacteriostático e apresentar mínima toxicidade sobre as células-tronco e os fibroblastos para permitir sua sobrevivência. Assim, a desinfecção dos canais radiculares é de suma importância para que a regeneração pulpar seja eficiente (LOVELACE *et al.*, 2011).

As soluções irrigadoras mais utilizadas são o hipoclorito de sódio e a clorexidina, as concentrações das soluções estão diretamente ligadas ao sucesso da regeneração pulpar. Então, deve-se preferir as concentrações de 0,12% e 2% de digluconato de clorexidina, e NaClO nas concentrações de 0,5% a 6%. É importante que a irrigação ocorra 3 mm aquém do comprimento de trabalho para que se evite possíveis danos. No entanto, a instrumentação mecânica em dentes imaturos apresenta a grande desvantagem de um desgaste acentuado nas paredes dentinária, assim, fragilizando a estrutura dentária. Por esse motivo a descontaminação intrarradicular de dentes imaturos deve limitar-se a instrumentação suave, ao uso de soluções irrigadoras e à aplicação de medicações intracanal (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014).

Segundo Metlerska, Fagogeni e Nowicka (2018) deve-se preferir usar substâncias auxiliares em baixas concentrações durante a descontaminação dos canais radiculares em procedimentos de regeneração. A escolha de baixas concentrações favorece o estímulo do crescimento e diferenciação celular.

A regeneração pulpar refere-se ao tratamento de patologias periapicais e abscessos, continuação do desenvolvimento radicular de dentes imaturos com polpa necrótica e recuperação da vascularização no interior do canal radicular. O retorno da vascularização pode ser capaz de induzir a recuperação tecidual, óssea, ligamentar do periodonto, do cimento e pulpar, devolvendo as funções biológicas do dente. A solução de irrigação mais comumente usada para o tratamento do canal é hipoclorito de sódio (NaClO), com uma variação nas concentrações de 0,5 a 1,5% (GALLER, 2016 ; MOODLEY *et al.*, 2017).

Para Ray Jr *et al.* (2016), o hipoclorito de sódio em altas concentrações dificulta a sobrevivência das células tronco da papila apical. Por esse motivo, é aconselhado o uso do hipoclorito em baixas concentrações e em seguida deve usar o EDTA 17% para lavagem final, pois tal associação favorece a vitalidade das células tronco, estimulando o reparo dentro do canal.

O uso de meios auxiliares para aumentar a eficácia da irrigação se faz necessário, como a ativação ultrassônica passiva, pressão negativa ou o uso de agulhas com saída lateral. Assim, a irrigação com hipoclorito de sódio 3% em quantidades generosas, seguida pelo EDTA, parece ser uma alternativa viável. (GALLER, 2016).

O hipoclorito de sódio a 6% pode ocasionar a destruição dos fatores de crescimento dentinário e reduzir drasticamente o poder de proliferação celular. A Associação Americana de Endodontistas (AAE), preconiza o uso de 20ml para cada canal radicular por no máximo 5 minutos. (METLERSKA, FAGOGENI e NOWICKA, 2018).

Em seus casos clínicos Chen *et al.* (2011) relataram o uso da solução de hipoclorito de sódio a 5,25% para irrigação e foi observado o mesmo tipo de respostas para ambas as patologias, tanto para dentes necróticos, como para dentes com periodontite apical, porém nenhum caso apresentou desenvolvimento radicular. Esta resposta pode estar atribuída ao uso do hipoclorito de sódio em uma concentração tão elevada que pode ter danificado a vitalidade das células tronco presentes no ápice radicular e que são de grande importância no sucesso da terapia.

Estudos sobre o efeito do hipoclorito de sódio nas células-tronco da papila apical demonstraram que 3% de NaClO reduziu a efetividade para 60%, enquanto 6% NaClO matou as células da papila apical. Contudo, uma lavagem em sequência com EDTA 17% pode reverter esses efeitos tóxicos e ajudar a melhorar a vitalidade celular (PETRINO *et al.*, 2010).

A escolha da concentração do hipoclorito de sódio deve refletir a necessidade de um equilíbrio entre desinfecção suficiente e preservação de tecidos, geralmente é mais indicado o seu uso por apresentar propriedades microbianas. O uso de digluconato de clorexidina após NaClO foi realizada em alguns relatos de casos (PETRINO *et al.*, 2010).

A solução de clorexidina apresenta excelente potencial antimicrobiano diante das bactérias presentes no canal radicular, pois possui efeito residual, sendo que sua utilização pode ser viável visando aumentar o potencial antimicrobiano do tratamento. A clorexidina, portanto, tem sido utilizada como irrigante e associada à medicação intracanal nas concentrações de 2% e 0,12% (PETRINO *et al.*, 2010).

Wigler *et al.* (2013), em seu estudo, relataram que no processo endodôntico regenerativo a clorexidina não possui capacidade de dissolução tecidual, então não deve ser usada como única solução de irrigação. Porém o mesmo afirma que pode ser utilizada após o uso e neutralização do hipoclorito, e não associada a este em um mesmo momento.

Soares *et al* (2013) afirmaram que pode ser utilizado gel de clorexidina a 2% para o tratamento dos canais radiculares em dentes necróticos imaturos. Ou seja, além do uso de veículos aquosos, alguns estudos mostraram propriedades antimicrobianas de diferentes associações de medicamentos intracanal como hidróxido de cálcio e gel de clorexidina a 2%.

A escolha foi feita porque alguns estudos mostraram a baixa citotoxicidade desta substância em contato com tecidos periapicais e outros artigos mostraram uma regeneração bem sucedida. Com isso, confirmou-se que ao utilizar esse medicamento pode acontecer um aumento na espessura das paredes radiculares e o fechamento apical, que já é rotineiramente utilizado no tratamento endodôntico e não possui efeitos citotóxicos que facilitariam a aplicação clínica. Concluíram que o gel de clorexidina leva ao desenvolvimento satisfatório das raízes em células imaturas em dentes necróticos (SOARES *et al.*, 2013; NAGATA *et al.*, 2013).

O EDTA é capaz de liberar fatores de crescimento presentes nos tecidos dentinários. Esses fatores de crescimento estão relacionados diretamente com a capacidade regenerativa, pois são responsáveis pela proliferação, diferenciação e liberação das células tronco. Sendo assim, é de suma importância que o EDTA esteja presente como uma substância auxiliar em todo procedimento regenerativo (METLERSKA, FAGOGENI e NOWICKA, 2018).

Segundo Trevino *et al.* (2011), é necessário fazer o uso também de agentes quelantes como a solução de EDTA 17% que é essencial para limpeza da superfície dentinária, pois permite a liberação de vários fatores de crescimento presentes na matriz dentinária humana. Recentemente esses autores revelaram em seus estudo que o EDTA auxilia na sobrevivência das células troncos apicais, por isso ele deve permanecer dentro do canal, ou seja, após inserido no conduto radicular, não deve-se irrigar o canal, com isso favorece a regeneração pulpar.

Para Guven, Karapinar-Kazandag e Tanalp (2017), nos protocolos que continham o EDTA promoveram uma maior sobrevivência e fixação das células tronco na parede dos canais radiculares. Além disso, o EDTA ainda promove a remoção de smear layer causando a abertura dos túbulos dentinários fazendo com que as medicações intracanal e soluções irrigadoras tenham um maior acesso e potencialize seus efeitos bactericidas.

3.3 MEDICAÇÃO INTRACANAL

Além do uso de irrigantes, é necessário utilizar a medicação intracanal para complementar a descontaminação do sistema de canais radiculares. (LOVELACE *et al.*, 2011)

A maioria das publicações sobre regeneração relata o uso de pastas antibióticas como medicação intracanal, demonstraram *in vitro* e *in vivo* que uma combinação de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina eliminaram bactérias, encontradas na dentina infectada do canal radicular (BANSAL *et al.*, 2014).

O metronidazol é um agente antibacteriano e anti-helmíntico, devido a essas propriedades ele consegue impedir a proliferação de bactérias anaeróbias, porque a presença dessas bactérias no interior dos canais radiculares implica em maior resistência da infecção. Já a minociclina é um antibiótico de tetraciclina de amplo espectro, é bacteriostático, e um agente de ação prolongada. A utilização dessa pasta triantibiótica é indicada por ajudar a controlar a infecção bacteriana no espaço do canal radicular. (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Contudo, o seu uso tem sido questionado por causa da alteração de cor na coroa dental decorrente da minociclina. Com o intuito de minimizar esse efeito, a minociclina foi substituída por cefaclor (GALLER, 2016).

Segundo a Associação Americana dos Endodontistas (AAE), as considerações clínicas que devem ser abordadas como importantes para um procedimento endodôntico regenerativo, indicam o uso de uma combinação de pastas triantibióticas, onde vale ressaltar que os dentes tratados com a combinação das pastas de antibióticos tiveram aumentos significativamente na parede do canal radicular e em espessura (FARBOD e BOLHARI, 2018).

Chen *et al.* (2011) afirmaram que o hidróxido de cálcio usado como medicação intracanal mostrou grande importância para o tratamento, pois apresentou excelente eficácia para reduzir microrganismos presentes no interior da cavidade pulpar, oriundos da patologia presente.

Segundo Nagata *et al.* (2013), o hidróxido de cálcio também tem sido usado como medicação intracanal, embora haja controvérsias na literatura sobre os benefícios de suas propriedades quando possuir contato com células indiferenciadas e as paredes radiculares da dentina. Em seu estudo de caso, foi observado que ele demonstrou sucesso na técnica de regeneração pulpar, realizada com a combinação de hidróxido de cálcio e gel de clorexidina 2%. Resultando no aumento do comprimento radicular, espessura nas paredes da dentina e o fechamento apical.

Segundo Ray Jr *et al.* (2016), quando são usadas em concentrações menores que 10mg/ml, as pastas antibióticas causam a morte de mais de 80% das células tronco presentes na papila apical. Por esse motivo há uma diminuição na espessura das paredes dentinárias, no comprimento radicular, na cicatrização óssea e periodontal. O hidróxido de cálcio preserva as células tronco da papila apical e apresenta resultados promissores em casos de dentes imaturos com necrose pulpar.

Chen *et al.* (2011) complementam que o hidróxido de cálcio pode ser associado com a pasta triantibiótica como medicação intracanal. Essa associação ajuda a continuar o desenvolvimento do complexo pulpar quando se trata de dentes imaturos. O intervalo do uso

do hidróxido de cálcio como medicação intracanal foi sugerido de no máximo um mês. Se caso o paciente apresentasse alguma recidiva de sinais ou sintomas, o procedimento de troca de medicação intracanal era realizado novamente.

3.4 CONFECÇÃO DO SCAFFOLD

A confecção do scaffold (arcabouço) pode ser realizada de três formas diferentes, este pode ser formado a partir de um coágulo sanguíneo, ou associando o coágulo sanguíneo com o plasma rico em fibrina ou plasma rico em plaquetas (BRUSCHI *et al.*, 2015).

→ PLASMA RICO EM PLAQUETAS

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) é um material autógeno e rico em fatores de crescimento que são capazes de acelerar o processo de cicatrização tecidual, porém a sua obtenção é mais complexa, porque é necessário a utilização de materiais com a finalidade de iniciar a coagulação além da centrifugação (ALEXANDER *et al.*, 2019).

Shivashankar *et al.* (2017) sugerem que o uso do PRP é mais favorável por possuir uma consistência líquida, assim o material permite chegar ao ápice sem nenhuma obstrução, diferente do PRF que tem aspecto gelatinoso. Com isso, os casos tratados com PRP apresentaram melhores respostas e com menor tempo de cicatrização periapical em comparação com os casos tratados com PRF e coágulo sanguíneo.

→ PLASMA RICO EM FIBRINA

O PRF é um scaffold biológico de fácil obtenção e de grande potencial de regeneração do tecido pulpar perdido ou danificado, que dispensa manipulação bioquímica por ser um scaffold autólogo, ou seja, o PRF é obtido de forma mais simples. Após a coleta do sangue do próprio paciente, o mesmo é centrifugado sem necessidade da adição de anticoagulantes, resultando em um material totalmente natural (KESWANI e PANDEY, 2013).

Diferentemente do Plasma Rico em Plaqueta, que requer um processamento bioquímico do sangue, o Plasma Rico em Fibrina torna-se mais vantajoso que o PRP nesse aspecto, por se tratar de um material de fácil acesso. Justificando esta revisão de literatura sobre o scaffold. A estimulação do sangramento também é uma alternativa viável, visto que forma um coágulo sanguíneo que associado ao PRF é capaz de promover a regeneração. O coágulo sanguíneo é formado a partir da estimulação de um sangramento periapical com auxílio de uma lima endodontia inserida 1 mm além do ápice e deverá preencher o canal radicular até a junção cimento-esmalte (NAGAVENI *et al.*, 2016).

O PRF é uma técnica econômica e segura para o paciente, pois provém de uma amostra de tecido autólogo. Atualmente, o sucesso do PRF está associado também em

algumas cirurgias orais e maxilofaciais para promover enxertos ósseos e cicatrização de tecido mole. O Plasma Rico em Fibrina é capaz de auxiliar na formação de vasos sanguíneos, na indução de células-tronco e permite a liberação de fatores de crescimento por um longo período de tempo (RAY JR *et al.*, 2016).

Para Metlerska, Fagogeni e Nowicka (2018), o PRF pode liberar citocinas, mediadores pró-inflamatórios, interleucinas, fatores de necrose tumoral alfa e fatores de crescimento endotelial. Essa liberação pode acontecer em até 7 dias após o procedimento. O PRF tem a função de promover o crescimento e a diferenciação celular e potencializar a cicatrização dos tecidos moles e duros (RAY JR *et al.*, 2016).

Em um caso clínico, Ray Jr *et al.* (2016) relatam que para realizar um plasma rico em fibrina é necessário cerca de 7ml de sangue do paciente, que deve ser centrifugado por cerca de 20 minutos. Quando centrifugado o sangue irá apresentar três aspectos, onde uma parte será líquida de cor avermelhada com muita presença de os glóbulos vermelhos, outra parte será rica em plasma com consistência gelatinosa e de cor branco amarelada que será a porção utilizada no procedimento, e por fim uma parte do plasma pobre em fibrina de cor amarronzada é decantada no fundo do tubo de ensaio, que será descartada. A fibrina rica em plasma é retirada do tubo de ensaio com uma pinça estéril e colocada em gaze estéril para remover os excessos de glóbulos vermelhos, em seguida é realizado a indução de um sangramento da região periapical, o qual irá preencher o canal radicular com coágulo sanguíneo. Então, células indiferenciadas provenientes da papila apical e associado aos fatores de crescimentos presentes, provavelmente liberados pelas plaquetas e dentina, iniciarão a formação de um novo tecido no interior do canal radicular, logo depois o PRF é cortado em cerca de 2 a 5 mm, e inserido no sistema de canal radicular, 3 mm abaixo da junção esmalte-dentina. Finalmente é feito um selamento com MTA, cimento de ionômero de vidro e a restauração definitiva com resina composta.

→ COÁGULO SANGUÍNEO

A indução do sangramento no ápice radicular irá formar um coágulo sanguíneo dentro dos canais radiculares, assim células indiferenciadas derivadas da papila apical juntamente com os fatores de crescimento, podem dar início a formação de um novo tecido vascularizado que por sua vez poderá estimular o desenvolvimento das raízes. O coágulo possui uma estrutura complexa, abrangendo os critérios físicos, químicos e biológicos necessários para estimular o crescimento celular, a diferenciação, a agregação e proliferação celular. Para que ocorra a regeneração pulpar são necessários alguns fatores, como o controle da infecção, pois

é necessário que haja um ambiente favorável livre de microrganismos, a presença de células-troncos e fatores de crescimento (LOVELACE *et al.*, 2011; MOODLEY *et al.*, 2017).

Segundo Nageh, Ahmed e El-Baz (2018), no caso de dentes com polpa necrótica e infectada, os autores constataram que a indução de um coágulo sanguíneo dentro do canal pode minimizar o problema, pois este serve como matriz para as células-tronco e para os fatores de crescimento. Os fatores de crescimentos presentes no coágulo são proteínas que se ligam aos receptores das células atuando como um dos responsáveis para induzir a proliferação e diferenciação celular (BANSAL *et al.*, 2014).

Além de apresentar todos os fatores de crescimento necessários para o sucesso da terapia, o coágulo sanguíneo fornece também a presença de células do sistema imunológico. Estas células são capazes de localizar as bactérias e estimular a fagocitose, diminuindo consideravelmente as ações bacterianas (SAOUD *et al.*, 2016).

Para Shivashankar *et al.* (2017), o coágulo sanguíneo está presente em muitos relatos na literatura por ser um bom andaime, porém possui menos fatores de crescimento quando comparados com o PRF e PRP. No entanto, é capaz de promover o fechamento apical, alargamento das paredes dentinárias e vitalidade positiva, de forma independente.

Em seus casos clínicos Soares *et al.* (2013) relataram que para acontecer o procedimento de regeneração pulpar deve-se estimular o sangramento apical para formação do coágulo sanguíneo como arcabouço, pois se mostrou eficiente no desenvolvimento contínuo da raiz e fechamento apical.

Segundo Bezgin e Seonmez (2015), o coágulo deve ser estimulado no ápice do canal radicular entre a segunda e quarta semana após a descontaminação e medicação intracanal, ou até a remissão de sinais e sintomas presentes. O protocolo consiste em induzir o sangramento periapical com o uso de uma lima K de calibre #20, previamente pré-curvada, ultrapassando 2mm além do forame apical. É necessário que os canais radiculares sejam completamente preenchidos pelo sangue.

Porém Nazzal e Duggal (2017) alertam que o trauma causado no ápice radicular para induzir o sangramento pode ser um problema irreversível no futuro. Esta etapa do protocolo pode danificar as células epiteliais, presentes na papila apical, que são responsáveis pelo desenvolvimento contínuo da raiz.

Moodley *et al.* (2017) realizaram um estudo clínico em pacientes que apresentaram dentes com polpa necrótica e rizogênese incompleta, para avaliar a eficácia do coágulo sanguíneo como resultado da indução de sangramento no interior do canal. O resultado do estudo confirmou que é possível após 2 meses da realização do procedimento, a presença de

uma resposta positiva para o teste de vitalidade pulpar a frio e ausência de dor, radiograficamente foi observado o início do espessamento das paredes dentinárias e fechamento apical. Após 5 meses foi constatado através de radiografias o completo fechamento apical e vitalidade pulpar positiva aos testes térmicos.

Nazzal e Duggal (2017) contestaram definindo o coágulo sanguíneo como um scaffold desorganizado, incapaz de promover a regeneração tecidual, caracterizado apenas como um tecido de cicatrização, auxiliando na reparação tecidual. Em estudos histológicos observou a presença de células do ligamento periodontal, do cemento e células ósseas, porém ausência de odontoblastos. Por tanto, se o endodontista pretende estimular a formação de um novo tecido pulpar, a fim de promover a regeneração, deve associar o coágulo sanguíneo com um scaffold mais complexo como o PRF ou PRP.

Contudo, mesmo após o protocolo de regeneração usando o coágulo sanguíneo, pode-se observar a presença mínima de qualquer resquício de tecido vital, o mesmo pode auxiliar na exterminação de bactérias persistentes no interior dos canais radiculares, favorecendo o sucesso do tratamento endodôntico (SAOUD *et al.*, 2016).

O protocolo de regeneração pulpar usando o coágulo sanguíneo é consideravelmente imprevisível, por limitar-se apenas à presença do sangramento no interior dos canais. Em alguns casos pode não haver sangramento, ou em dentes com canais atrésicos o sangramento pode ser insuficiente para completar o canal radicular com o andaime sanguíneo (BEZGIN e SEONMEZ, 2015).

Segundo Saoud *et al.* (2016), o forame apical de humanos deveria possuir um diâmetro superior a 1,1 mm, pois em casos inferiores não seria possível o sangramento, impedindo o êxito da técnica. No entanto, alguns estudos em animais mostraram que forames com 0,32 mm de diâmetro não obstruíram o sangramento e favoreceram o protocolo. Aprofundando sua revisão de literatura Saoud *et al.* (2016) concluíram que não é necessário o forame apical possuir diâmetro superior a 1mm. Isto porque as células possuem diâmetro de 0,2mm – 0,3mm, permitindo que as mesmas percorram através do forame apical.

3.5 SELAMENTO

O agregado trióxido de mineral (MTA) é o material mais adequado para fazer o selamento, devido as suas qualidades físicas, químicas e biológicas. É composto por trióxidos e pequenas partículas minerais hidrófilas, podendo ser comercializado nas colorações branca ou cinza. Caso o coágulo de sangue não seja estável o suficiente, o MTA pode ser transportado mais abaixo no canal. Os profissionais da área odontológica devem ter em mente

que a formação de novos tecidos não é possível na região preenchido com MTA (GALLER, 2016; NAGAVENI *et al.*, 2016).

Segundo, Dohan *et al.* (2006), além da apicificação com hidróxido de cálcio, pode-se criar uma barreira apical artificial com o agregado trióxido mineral (MTA). A vantagem é que pode ser realizado em uma única sessão, diminuindo assim o tempo de tratamento e garantindo a mesma qualidade aumentando a adesão do paciente, além de possuir bom selamento, uma boa resposta biológica e reduz o risco de fratura.

Na literatura diversos autores relataram que o contato do MTA cinza com o coágulo sanguíneo pode levar à descoloração dos dentes, um efeito que pode ser intensificado se o material for usado abaixo da junção cimento-esmalte, ou se a cavidade de acesso estiver selada com adesivo dentário, portanto o ideal é que se utilize o MTA branco para ter uma resposta eficaz da regeneração (GALLER, 2016; FAIZUDDIN *et al.*, 2019; NAGATA *et al.*, 2014).

Alguns fatores podem justificar o uso de MTA durante o protocolo de regeneração, um deles é que o mesmo é um material que estimula formação de tecido mineralizado, a fim de desenvolver um reparo dentro do canal radicular (RAMEZANI, SANAEI-RAD e HAJIHASSANI, 2019).

3.6 TIPOS DE RESPOSTA DA REGENERAÇÃO

Para Chen *et al.* (2011) não se pode comprovar a natureza exata de um material formado no interior dos canais radiculares em humanos pois não existe resultados concretos. Em animais foi possível fazer um estudo histológico e se constatou desenvolvimento de células semelhantes às do ligamento periodontal, desenvolvimento de tecido ósseo ou cimento e continuação do desenvolvimento radicular.

A terapia de regeneração pulpar como tratamento para dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar, permitiu observar cinco tipos de respostas. Sendo classificadas por Chen *et al.* (2011) da seguinte forma:

- RESPOSTA I: Espera-se que aconteça o alargamento das paredes do canal e a continuação do desenvolvimento radicular.
- RESPOSTA II: Não se observou nenhum desenvolvimento da raiz e pode apresentar o forame apical fechado.
- RESPOSTA III: Pode acontecer a continuação do desenvolvimento radicular com o ápice ainda aberto.
- RESPOSTA IV: O canal radicular poderá calcificar (obliteração).

→ RESPOSTA V: Pode-se forma um tecido mineralizado no interior do canal.

Chen *et al.* (2011) trataram 20 dentes que apresentavam rizogênese incompleta e necrose pulpar com a terapia da regeneração pulpar. Radiograficamente observou-se a regressão das lesões periapicais e redução dos sinais e sintomas, o mesmo ainda confirmou a presença de um tecido duro nas paredes dos canais radiculares, porém não há estudos histológicos na literatura que comprovem a natureza exata da formação deste tecido. O resultado de seu procedimento em cinco dentes imaturos e necróticos permitiu a continuação do desenvolvimento radicular e o fechamento apical.

4 RESULTADOS

Para uma compreensão dos resultados estudados nesta revisão de literatura, serão apresentados no quadro os principais autores comparando os tipos de respostas. Analisando as diferentes substâncias químicas utilizadas, a medicação intracanal de escolha, o tempo necessário, o tipo de arcabouço usado, o selamento da cavidade e os tipos de respostas clínicas e radiográficas.

QUADRO 1. RESULTADOS DO PROCEDIMENTO DE REGENERAÇÃO PULPAR USANDO SCAFFOLD.

AUTOR (Ano). Experimento	Descontaminação	Medicação	Tempo Medicação	Estímulo Sangramento	Scaffold	Selamento	Proservação	Respostas clínicas	Respostas radiográficas
PETRINO et al. (2010). Relato de caso.	Hipoclorito de Sódio 5,25% + Solução Salina + Clorexidina 0,12%.	Pasta Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina)	3 semanas	Ausente	Coágulo sanguíneo	MTA.	24 meses	Sensibilida de pulpar térmica.	Cicatrização da lesão. Aumento do comprimento radicular.
CHEN et al. (2011). Estudo clínico.	Hipoclorito de Sódio 5,25%.	Hidróxido de Cálcio + Solução Salina.	4 semanas	Sim	Coágulo sanguíneo	MTA+ Resina Composta.	6- 26 meses	-	100% dos pacientes apresentaram aumento no espessamento radicular. 75% apresentaram desenvolviment

									o contínuo da raiz. 25% não apresentaram desenvolvimento o radicular. 20% apresentaram revascularização.
KESWANI e PANDEY. (2013). Relato de caso.	Hipoclorito de Sódio + EDTA 17%.	Pasta Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina).	3 semanas	-	PRF	MTA+ Resina Composta.	7 meses	Sem sensibilidade de pulpar. Sensibilidade à percussão e palpação.	Aumento do espessamento das paredes dentinárias e continuação do desenvolvimento o radicular.
SOARES et al. (2013). Relato de caso.	Clorexidina 2% + EDTA 17%.	Hidróxido de Cálcio + Clorexidina 2%.	3 semanas	Sim	Coágulo sanguíneo	MTA + Cotosol + Resina Composta.	1- 3- 6- 9- 12- 15- 24 meses	Sm sensibilidade de pulpar. Sem sensibilidade	Aumento do espessamento das paredes dentinárias, continuação do

								de à percussão e palpação.	desenvolvemento o radicular e fechamento apical.
NAGATA et al. (2014). Estudo clínico.	Hipoclorito de Sódio 6% + Tiosulfato de Sódio 5% + Solução Fisiológica + Clorexidina 2% + 5% Tween 80 + 0,07% lectina de soja.	-Pasta Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina) + EDTA 17%. -Hidróxido de Cálcio + Clorexidina 2% + EDTA 17%.	3 semanas	Sim	Coágulo sanguíneo	MTA + Cotosol + Resina Composta.	9- 19 meses	Sem sensibilida de pulpar.	Regressão da lesão. Aumento do comprimento e do espessamento radicular. Fechamento apical.
NAGAVENI et al. (2016). Relato de caso.	Hipoclorito de Sódio 5,25%.	Pasta Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina).	1 semana	-	PRF	MTA + CIV.	1- 3- 6- 9- 12- meses	Sensibilida de pulpar térmica e elétrica positiva.	Fechamento apical. Espessamento das paredes dentinárias. Obliteração do

									canal.
RAY JR et al. (2016). Relato de caso.	Hipoclorito de Sódio 0,5% + EDTA 17%.	Pasta Duplantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol)	4 semanas	Sim	PRF	MTA + CIV + Resina Composta.	12- 24- 36 meses	-	-
MOODLEY et al. (2017). Relato de caso.	Hipoclorito de Sódio 1,5% + EDTA 17%.	Pasta Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina).	2 semanas	Sim	Coágulo sanguíneo	MTA + CIV.	2 - 5 meses	Sensibilida de pulpar térmica.	Aumento da largura radicular. Fechamento apical.
SHIVASHANKAR et al. (2017). Estudo clínico.	Hipoclorito de Sódio 5,25%.	Pasta Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina).	3 semanas	-	- PRF - Coágulo Sanguíneo -PRP	Restaurado r provisório.	3- 6- 9- 12 meses	Sensibilida de pulpar positiva: - 15% dos pacientes. - 13,3% dos pacientes. - 15,8% dos pacientes.	Aumento do comprimento radicular: - 75% dos pacientes. -60% dos pacientes. - 100% dos pacientes.
KAHLER, KAHLER e LIN	Hipoclorito de Sódio 1%.	Pasta Triantibiótica	4 semanas	Sim	Plug de Buchannan	CIV.	6 meses	Sem sensibilida	Aumento do comprimento e

(2018). Relato de caso.		(Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina).						de pulpar elétrica.	da largura radicular.
NAGEH, AHMED e ELBAZ. (2018). Estudo clínico.	Hipoclorito de Sódio 1,5% + EDTA 17%.	Pasta Duplantibiótica (Metronidazol+ Ciprofloxacina).	2 semanas	Sim	PRF	MTA + CIV Resina Composta.	3- 12 meses	Sensibilida de pulpar positiva.	-
FAIZUDDIN et al. (2019). Relato de caso.	Hipoclorito de Sódio 5,25% + Solução Salina + Clorexidina 0,2%.	Pasta Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina).	3 semanas	-	PRF	MTA + CIV.	3- 6- 9- 12- 14 meses	Assintomático.	Regressão da lesão. Início do fechamento apical.
RAMEZANI, SANAEI-RAD e HAJIHASSAN. (2019). Relato de caso.	Hipoclorito de Sódio 1,5% + Solução Salina + EDTA 17%.	Hidróxido de cálcio.	3 semanas	Sim	Coágulo sanguíneo	MTA+ Zonalina.	3- 6- 12 meses	Assintomático.	Regressão da lesão. Fechamento apical.
DEMIRCI,	Hipoclorito de	Pasta	3 semanas	Sim	PRF	MTA +	36 meses	-	Regressão das

<p>GÜNERI e ÇALIŞKAN (2020). Estudo clínico.</p>	<p>Sódio 1,5% + EDTA 17%.</p>	<p>Triantibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol + Minociclina).</p>				<p>Resina Composta.</p>			<p>lesões periapicais, sem alterações na espessura e no comprimento radicular.</p>
--	--------------------------------------	---	--	--	--	--------------------------------	--	--	---

5 DISCUSSÃO

A Endodontia regenerativa sempre está em busca de procedimentos inovadores, que se sobreponham em relação aos existentes no mercado, isso, para proporcionar ao paciente um procedimento com um resultado de maior qualidade e com um tempo reduzido. Albuquerque *et al.* (2014) , Bezgin e Seonmez (2015) definiram a regeneração pulpar como a substituição do tecido danificado por um tecido com células semelhantes ao tecido perdido, levando ao restabelecimento completo da função biológica. Numerosos casos de sucesso da regeneração pulpar têm sido abordados na literatura e alguns desses foram apresentados no decorrer desta revisão de literatura (KAHLER, KAHLER e LIN, 2018).

A regeneração pulpar é uma nova opção de tratamento para dentes com necrose pulpar e ápice imaturo, porém atualmente ainda não tem um protocolo único recomendado em relação ao preparo clínico (KESWANI e PANDEY, 2013; BRUSCHI *et al.*, 2015). Araújo *et al.* (2017) mostraram que a regeneração tem o objetivo de aumentar a espessura das paredes dentinárias e comprimento radicular, sendo cada vez mais utilizada em casos de dentes com necrose pulpar e rizogênese incompleta. Assim, a técnica da apicificação está sendo substituída pela regeneração pulpar.

O protocolo de regeneração pulpar, segundo Associação Americana de Endodontia (AAE), deve seguir os seguintes passos: acesso, descontaminação dos canais, medicação intracanal, confecção do scaffold e selamento coronário (MURRAY, 2018). Segundo Lee *et al.* (2015), o protocolo deve ser realizado em duas consultas: primeiro deve ser feita a irrigação com soluções irrigadoras para promover a limpeza do sistema de canais radiculares e em seguida inserção da medicação intracanal, na segunda consulta deve-se induzir o sangramento no ápice radicular e depois realizar o selamento com MTA.

No estudo de Ramezani, Sanaei-Rad e Hajihassani (2019), quanto aos procedimentos clínicos realizados, foram observados diversas diferenças entre os autores. Essas diferenças começaram logo na etapa da desinfecção do canal radicular, onde a concentração do hipoclorito de sódio variou 1,5% a 5,25%. Para Keswani e Pandey (2013), a descontaminação do sistema de canais radiculares é de suma importância para que se obtenha a eficácia do processo de regeneração, então deve ser realizada a irrigação e instrumentação passiva, com o auxílio das soluções irrigadoras para eliminar bactérias que estejam presentes no canal dificultando o tratamento.

Diversas soluções irrigadoras têm sido utilizadas, isoladas ou associadas e em diferentes concentrações para que o canal radicular fique livre de qualquer foco de infecção, portanto a desinfecção nesses casos geralmente depende da irrigação e medicação intracanal

(SOARES *et al.*, 2013). Contudo, os autores na literatura rotulam o uso do hipoclorito de sódio (NaClO) como mais indicado para os casos de regeneração pulpar, pois apresenta propriedades microbianas e alto poder de dissolução de material orgânico que ajudam no tratamento, quando usado nas concentrações de 0,5% a 6% (PETRINO *et al.*, 2010; CHEN *et al.*, 2011; ALBUQUERQUE *et al.*, 2014; RAY JR *et al.*, 2016; NAGEH, AHMED e ELBAZ, 2018). Já Kahler, Kahler e Lin (2018) recomendam que o hipoclorito seja a substância mais indicada para realizar a desinfecção, porém em concentrações menores, pois acreditam que quanto maior a concentração do NaClO maior será seu potencial citotóxico podendo assim levar à morte de células importantes no processo de regeneração.

Trevino *et al.*(2011) afirmam que o uso da clorexidina vem sendo bastante estudado e preconizado em muitos protocolos, porém algumas preocupações em seus estudos mostraram que a clorexidina possui potencial citotóxico sobre as células-tronco assim como o hipoclorito de sódio, caso seja extravasado.

Apesar da indicação do hipoclorito de sódio, alguns autores ainda se preocupam com sua toxicidade, pois é prejudicial para as células da papila apical e visam o uso de outra solução irrigadora, como o digluconato de clorexidina 2%, pois o mesmo apresenta excelente potencial antimicrobiano diante das bactérias presentes no canal radicular por possuir efeito residual, baixa toxicidade e conseqüentemente por induzir o aumento do comprimento radicular, espessura nas paredes da dentina e o fechamento apical quando utilizado na regeneração pulpar. No entanto, alguns dos profissionais ainda possuem receio ou simplesmente preferem usar o hipoclorito ao invés da clorexidina (SOARES *et al.*, 2013; NAGATA *et al.*, 2013; NAGAVENI *et al.*, 2016; DEMIRCI, GÜNERI e ÇALIŞKAN, 2020).

Trevino *et al.* (2011) relataram que além das soluções irrigadoras, é necessário fazer o uso de agentes quelantes como a solução de EDTA 17% que é essencial para limpeza da superfície dentária, removendo a smear layer, ajudando assim a favorecer o ambiente para a sobrevivência das células tronco apicais. É importante a presença do mesmo como substância auxiliar em todo procedimento regenerativo (METLERSKA, FAGOGENI e NOWICK, 2018).

Güven, Karapinar-Kazandag e Tanalp (2017) e Bezgin e Seonmez (2015) relataram que a substância de EDTA é capaz de fazer com que os vários fatores de crescimento presentes na matriz dentinária sejam liberados favorecendo o procedimento de regeneração pulpar.

Em relação à medicação intracanal, a maioria das publicações sobre regeneração relatam o uso de pastas antibióticas como medicação intracanal. A utilização dessa pasta

triantibiótica é indicada pelo fato de ajudar a controlar a infecção bacteriana no espaço do canal radicular (PETRINO *et al.*, 2010; NAGAVENI *et al.*, 2016; MOODLEY *et al.*, 2017; FAIZUDDIN *et al.*, 2019).

Demirci, Güneri e Çalışkan (2020) utilizaram a pasta triantibiótica (Metronidazol, Ciprofloxacina e Minociclina) e obtiveram sucesso na desinfecção dos canais, mas notou um efeito negativo, a descoloração da coroa dental. Então se descobriu que a minociclina era responsável por causar o manchamento na coroa, pois esse medicamento tem a capacidade de se ligar aos íons de cálcio, por via quelação, para formar um complexo insolúvel, assim incorporando-se na matriz dentinária e causando a descoloração, seus efeitos sobre as células tronco da papila apical não são conhecidos, então com o intuito de minimizar essa desvantagem, Galler (2016) substituiu a minociclina pelo cefaclor

Chen *et al.*(2011) utilizaram o hidróxido de cálcio como medicação intracanal por apresentar menor citotoxicidade para as células-tronco, ao contrário da pasta antibiótica que além da descoloração pode causar resistência bacteriana e reações alérgicas. No trabalho de Soares *et al.*(2013) afirmam que o uso do hidróxido de cálcio com gel de clorexidina 2% como medicação intracanal é mais satisfatório porque não causa descoloração da coroa dental e não prejudica a estética.

Ramezani, Sanaei-Rad e Hajihassani (2019) sugerem uso do hidróxido de cálcio como medicação intracanal devido a sua propriedade antimicrobiana e por não apresentar efeito prejudicial sobre as células, além de ser uma medicação de fácil obtenção e baixo custo.

Farbod e Bolhari (2018) explicam que ainda assim, a Associação Americana dos Endodontistas (AAE) preconiza que devem ser abordadas algumas considerações clínicas importantes para um procedimento endodôntico regenerativo, indicam o uso de uma combinação de pastas triantibióticas. Nagata *et al.* (2013) discordam, pois em seus estudos, concluíram que obtém resultados positivos quando se utiliza apenas a associação da pasta de hidróxido de cálcio com o gel de clorexidina 2%, como medicação intracanal, aumentando a atividade antimicrobiana contra alguns patógenos endodônticos.

Nagata *et al.* (2013) avaliaram os resultados de dois protocolos de revascularização pulpar utilizados em dentes traumatizados, em um grupo foi utilizado pasta triantibiótica e no outro grupo foi usado o hidróxido de cálcio com gel de clorexidina 2%. Os resultados obtidos pelo exame radiográfico demonstraram recuperação da lesão periapical, fechamento apical e espessamento das paredes de dentina, em quase todos os dentes que utilizaram hidróxido de cálcio. No grupo tratado com a pasta triantibiótica foi observada a descoloração dentária e não aconteceu o fechamento apical.

Após a descontaminação do canal, o passo seguinte da técnica de regeneração pulpar é inserção de um scaffold, onde o mesmo pode ser realizado de três formas distintas: coágulo sanguíneo associado ao plasma rico em fibrina, ou ao plasma rico em plaquetas, e pode ser somente um coágulo sanguíneo, obtido através da indução de um sangramento apical, o qual irá preencher o canal radicular e proporcionar o desenvolvimento de um novo tecido (MOODLEY *et al.*, 2017).

Shivashankar *et al.* (2017) realizaram um estudo clínico com 60 pacientes com dentes anteriores imaturos não vitais para avaliar a eficácia dos três tipos de scaffold, plasma rico em fibrina (PRF), coágulo sanguíneo e plasma rico em plaquetas (PRP). O resultado do estudo demonstrou que os pacientes não apresentaram dor, sem sinais de infecção, com aumento da espessura do canal radicular. Nos três grupos, o PRP foi melhor que o PRF e a técnica de sangramento induzido em relação à cicatrização periapical.

Nos estudos em animais, Alexander *et al.* (2019) utilizaram ratos para avaliar o tratamento endodôntico regenerativo usando o coágulo sanguíneo. Seus resultados mostraram que, todos apresentaram formação de tecido mineralizado no interior do canal quando comparados aos grupos que não utilizaram coágulo.

Soares *et al.* (2013) e Moodley *et al.* (2017) concordam, pois relataram que o coágulo sanguíneo se sobressai em relação ao PRP por ser uma técnica mais simples, no qual sua formação é estimulada através da instrumentação e servirá como arcabouço para as células-tronco. Além de ser uma fonte rica de fatores de crescimento para a formação de um novo tecido. O estudo de Lovelace *et al.* (2011) está em concordância, pois indicaram que o sangramento provocado na regeneração é considerado fator chave porque estimula o acúmulo das células-tronco indiferenciadas no espaço do canal radicular e é uma fonte abundante de fatores de crescimento.

A preservação dos casos clínicos relatados depende da resposta do dente e pode variar de meses a anos (NAGAVENI *et al.*, 2016; DEMIRCI, GÜNERI e ÇALIŞKAN, 2020). Chen *et al.* (2011) diferem, pois afirmam que para se observar sucesso clínico, o tempo necessário são de 6 meses.

Já Keswani e Pandey (2013) usaram o plasma rico em fibrina em um caso de incisivo central com polpa necrótica, o resultado demonstrado foi que o plasma rico em fibrina serve como um fator de crescimento e aumenta a proliferação e diferenciação celular, além de ser uma excelente matriz para suportar o MTA nos casos de regeneração pulpar. Este estudo está em concordância ao estudo de Murray (2018) demonstrou que o plasma rico em fibrina pode

servir como uma matriz para a adesão entre o coágulo e a superfície dentinária e fornece uma excelente matriz para a colocação do MTA nesses casos.

Strauss *et al.* (2019), em seus estudos *in vitro* utilizando o plasma rico em fibrina (PRF), avaliaram o impacto do mesmo na proliferação celular, adesão, migração e diferenciação nas células mesenquimais. O resultado do estudo mostrou um efeito anti-inflamatório e capacidade de induzir a migração celular, provavelmente devido a presença de fatores de crescimento. Dohan *et al.* (2006) demonstraram que o plasma rico em fibrina é mais simples e fácil de se obter por não precisar de aditivos para centrifugação. Já o PRP necessita da utilização de materiais com a finalidade de iniciar a coagulação além da centrifugação, tornando essa uma técnica mais complexa e menos viável (ALEXANDER *et al.*, 2019).

O estudo de Wigler *et al.* (2013) concorda que a desinfecção da raiz pode induzir a formação de um novo tecido duro e estimular o desenvolvimento radicular contínuo. Foi observado em seu estudo clínico, por meio das radiografias de controle, que os dentes submetidos à técnica de regeneração pulpar utilizando o PRF apresentaram fechamento apical e espessamento das paredes dentinárias. Segundo o estudo de Ray Jr *et al.* (2016), a fibrina é capaz de auxiliar na formação de vasos sanguíneos, na indução de células-tronco e permitir a liberação de fatores de crescimento por um longo período de tempo. No trabalho de Bansal *et al.* (2014) afirmaram que o uso do PRF é favorável devido à possibilidade da presença das células-tronco da papila apical sobreviventes à necrose. Então, adicionando o arcabouço formado e os fatores de crescimento, pode ocorrer a diferenciação celular (SHIVASHANKAR *et al.*, 2017).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após revisão de literatura, pode-se observar que a regeneração pulpar é uma nova proposta para tratamento de dentes com necrose pulpar e rizogênese incompleta. Com este procedimento, as possíveis respostas são formação de tecido ósseo, formação de um tecido granulomatoso conjuntivo, apicificação, regeneração de um novo tecido pulpar ou ainda não formar nenhum tipo de tecido. Além de ser um tratamento mais rápido porque não precisa de várias sessões clínicas para trocas de medicação, baixo custo e com resultados favoráveis.

Porém, ainda são necessários mais estudos a fim de compreender os mecanismos de formação do novo tecido, e um entendimento melhor sobre os materiais que devem ser utilizados durante o procedimento para aumentar a previsibilidade de sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Maria Tereza Pedrosa; NAGATA, Juliana Yuri; SOARES, Adriana de Jesus; ZAIA, Alexandre Augusto. Revascularização pulpar: tratamento alternativo à apicificação de dentes jovens com rizogênese incompleta. **Rev Gaúch Odontol**, Porto Alegre, v.62, n.4, p. 401-410, out./dez., 2014.

ALEXANDER, Arin; TORABINEJAD, Mahmoud; VAHDATI, Seyed Aliakbar; NOSRAT, Ali; VERMA, Prashant; GRANDHI, Anupama; SHABAHANG, Shahrokh. Regenerative Endodontic Treatment in Immature Noninfected Ferret Teeth Using. (**J Endod** 2019;:-1-7.).

AMERICAN ASSOCIATION OF ENDODONTISTS. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure: revised 4/1/2018. Disponível em: https://f3f142zs0k2w1kg84k5p9i1o-wpengine.netdna-ssl.com/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2018/06/ConsiderationsForRegEndo_AsOfApril2018.pdf

ARAÚJO, Pollyana Rodrigues de Souza; SILVA, Luciano Barreto; NETO, Alexandrino Pereira dos Santos; ARRUDA, José Alcides Almeida; ÁLVARES, Pâmella Recco; SOBRAL, Ana Paula Veras; JÚNIOR, Severino Alves; LEÃO, Jair Carneiro; SILVA, Rodivan Braz; SAMPAIO, Gerhilde Callou. Pulp Revascularization: A Literature Review. **The Open Dentistry Journal**, 2017, 11, 48-56.

BANSAL, Ramta; JAIN, Adytia; MITTAL, Sunandan; KUMAR, Tarun; KAUR Dilpreet. Endodontia Regenerativa: uma estrada menos percorrida. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. 2014 Oct, Vol-8(10): ZE20-ZE24.

BEZGIN, Tugba e SEONMEZ, Hayriye. Review of current revascularization / revitalization concepts. **Journal Dental Traumatology** 2015; 31: 267–273. Blood Clot or SynOss Putty as Scaffolds.

BRUSCHI, Lidiane dos Santos; GUADAGNIN, Viviane; ARRUDA, Marcia Esmeralda Bis Franzoni; DUQUE, Thais Mageste; PERUCHI, Carla Thais Rosada. A revascularização como alternativa de terapêutica endodôntica para dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar: protocolos existentes. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR** Vol.12, n.1, pp.50-61 (Set – Nov 2015).

CHEN, M. Y.-H; CHEN, K.-L; CHEN, C.-A; TAYEBATY, F; ROSENBERG, P. A; LIN, L. M; Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. **International Endodontic Journal**, 45, 294–305, New York, 2011.

DEMIRCI, Gözde Kandemir; GÜNERI, Pelin; ÇALIŞKAN, Mehmet Kemal. Regenerative Endodontic Therapy with Platelet Rich Fibrin: Case Series. **The Journal of Clinical Pediatric School of Dentistry**, Ege University, İzmir, Turkey, Volume 44, Number 1/2020.

DOHAN, David M ; CHOUKROUN, Joseph; DOHAN, Antoine; DOHAN, Steve L.; DOHAN, Anthony J. J.; MOUHYI; GOGLY, Bruno. Platelet Rich Fibrin (PRF): A second generation platelet concentrate. Part I: Technological Concepts and Evolution. (**Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2006;101:E37-44).

FAIZUDDIN, Umrana; SOLOMON, Raji Viola; MATTAPATHI, Jayadev ; GUNIGANTI Sushma Shravani. Revitalization of traumatized immature teeth with platelet-rich fibrin . © 2015 **Rev. Contemporary clinical dentistry**. | Publicado por Wolters Kluwer – Medknow ; [Downloaded free from <http://www.contempclindent.org> on Sunday, September 8, 2019, IP: 177.37.203.162].

FARBOD, M; BOLHARI, B. Endodontica regenerativa: uma revisão de protocolos clínicos e descoloração coronal subsequente. **Annals of Dental Specialty Vol. 6 Edição 1.Jan – Mar 2018**.

GALLER, K. M; Clinical revitalization procedures: current knowledge and considerations. **International Endodontic Journal**. Published by John Wiley & Sons Ltd 2016.

GUVEN, Esra Pamukçu; KARAPINAR-KAZANDAĞ, Meriç; TANALP, Jale. Revascularização: uma revisão de relatórios clínicos sobre um tratamento contemporânea modalidade de endodontia. **Biomedical Research** 2017; 28 (2): 644-656.

KAHLER, Bill; KAHLER, Sam L; LIN, Louis M. Revascularization-associated Intracanal Calcification: A Case Report with an 8-year. **JOE** — Volume 44, Number 12, December 2018.

KESWANI, D; PANDEY, R. K. Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. **International Endodontic Journal**, India, 6 march 2013.

LEE, Bin-Na ; WOOK, Jong-Lua; CHANG, Hoon-Sang; HWANG, no Nam Won-Mann; HWANG, Yun- Chan. A review of the regenerative endodontic treatment procedure. **Restorative Dentistry & Endodontics**, v. 40, n. 3, 2015.

LOVELACE, Tyler W; HENRY, Michael A; HARGREAVES, Kenneth M. and DIOGENES, Anibal. 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, 2011.

METLERSKA, Joanna; FAGOGENI, Irini; NOWICKA, Alicja. Efficacy of Autologous Platelet Concentrates in Regenerative Endodontic Treatment: A Systematic Review of Human Studies. **JOE**, [S. l.], p. 1-11, 9 set. 2018.

MOODLEY, DS; PECK, C; MOODLEY, T; PATEL,N. Management of necrotic pulp of immature permanent incisor tooth: A regenerative endodontic treatment protocol: case report. **SADJ April 2017**, Vol 72 no 3 p122 - p125.

MURRAY, Peter E. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy. **Mini Review Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, United States, v.6, Article 139, October 2018.

NAGATA, Juliana Yuri; GOMES, Brenda Paula Figueiredo de Almeida; LIMA, Thiago Farias Rocha; MURAKAMI, Lia Saori; FARIA, Danielle Elaine; CAMPOS, Gabriel Rocha; FILHO; Francisco José de Souza; SOARES; Adriana de Jesus. Traumatized Immature Teeth Treated with 2 Protocols of Pulp Revascularization. **Journal of Endodontics** 2014;40:606–612.

NAGAVENI, N B; PATHAK, Sidhant; POORNIMA, P; JOSHI, Jooie S;. Maturogênese induzida por revascularização de imaturos não vitais dentes permanentes usando fibrina rica em plaquetas: relato de caso. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry** Volume 40, Number 1/2016.

NAGEH, Mohamed; AHMED, Geraldine M.; EL-BAZ, Alaa A. Assessment of Regaining Pulp Sensibility in Mature Necrotic Teeth Using a Modified Revascularization Technique with Platelet-rich Fibrin: A Clinical Study. **JOE** — Volume -, Number -, - 2018.

NAZZAL, H; DUGGAL, M. S. Regenerative endodontics: a true paradigm shift or a bandwagon about to be derailed? *Eur Arch Paediatr Dent*. January 2017.

PETRINO, Joseph A; BODA, Kendra K; SHAMBARGER, Sandra; BOWLES, Walter R; MCCLANAHAN, Scott B. Challenges in regenerative endodontics: a case series. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 3, 2010.

RAMEZANI, Masoumeh,; SANAEI-RAD, Parisa; HAJIHASSANI, Neda. Revascularization and vital pulp therapy in immature molars with necrotic pulp and irreversible pulpitis: A case report with two-year follow-up. *Clin Case Rep*. 2019; 00:1-5.

RAY JR, Herbert L; MARCELINO, Janel; BRAGA, Raquel; HORWAT, Richard; LISIEN, Michael; KHALIQ, Shahryar. Long-term follow up of revascularization using platelet-rich fibrin. **Journal Dental Traumatology** 2016; 32: 80–84.

SAOUD, Tarek Mohamed A; RICUCCI, Domenico; LIN, Louis M; GAENGLER, Peter. Regeneration and Repair in Endodontics—A Special Issue of the Regenerative Endodontics—A New Era in Clinical Endodontics. **Dentistry Journal**. 2016, 4, 3.

SHIVASHANKAR, Vasundara Yayathi; JOHNS, Dexton Antony; MAROLI, Ramesh Kumar; SEKAR, Mahalaxmi; CHANDRASEKARAN, Rathinavel; KARTHIKEYAN, Shanmugavel; RENGANATHAN, Senthil Kumar. Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. 2017 Jun, Vol-11(6): ZC34-ZC39.

SOARES, Adriana de Jesus; LINS, Fernanda Freitas; NAGATA, Juliana Yuri, GOMES, Brenda Paula Figueiredo de Almeida; ZAIA, Alexandre Augusto; FERRAZ, Caio Cezar Randi; ALMEIDA, Jose Flavio Affonso; and FILHO Francisco Jose de Souza. Pulp Revascularization after Root Canal Decontamination with Calcium Hydroxide and 2% Chlorhexidine Gel. (**J Endod** 2013; 39(3) 417-420).

STRAUSS, Franz-Josef; NASIRZADE, Jila; KARGARPOOR, Zahra; STÄHLI, Alexandra; GRUBER, Reinhard. Effect of platelet-rich fibrin on cell proliferation, migration, differentiation, inflammation, and osteoclastogenesis: a systematic review of in vitro studies. **Review Clinical Oral Investigations**, Vienna, Austria, 26 december 2019.

TREVINO, Ernesto G.; PATWARDHAN, Amol N.; HENRY, Michael A.; PERRY, Griffin; HARGREAVES, Nicholas Dybdal; HARGREAVES, Kenneth M.; DIOGENES, Anibal. 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 Endod** 2011;37:1109–1115).

WIGLER, Ronald; KAUFMAN, Arie Y., LIN, Shaul; MOLINA, Nelly Steinbock Hagai Hazan; TORNECK, Calvin D. Revascularization: A Treatment for Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Incomplete Root Development. (**J Endod** 2013;39:319–326).