

FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE

GIULIA ZANETINI ZANCHETTA

**Revascularização pulpar envolvendo necrose pulpar: uma revisão da
literatura.**

São Paulo

2024

Giulia Zanetini Zanchetta

Revascularização pulpar envolvendo necrose pulpar: uma revisão da literatura.

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Endodontia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Koiti Kamei

Área de concentração: Odontologia.

São Paulo

2024

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Monografia apresentada ao curso de
especialização Lato Sensu da Faculdade Sete
Lagoas – FACSETE, como requisito parcial
para obtenção do título de Especialista em
Endodontia.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. Sérgio Koiti Kamei - Esfera Centro Odontológico

Prof. Dr. Sérgio Toshinori Maeda - Esfera Centro Odontológico

Prof.

São Paulo, julho de 2024.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua benção.

A minha família, que me prova que não existe nada mais forte que esse laço, com muito amor, cuidado e apoio constante.

Ao meu namorado que sempre me deu suporte nessas conquistas, me apoiando nas minhas escolhas.

Ao meu orientador, prof. Dr. Sérgio Koiti Kamei pelas orientações e paciência pelo trabalho e trajetória até aqui. Aos professores: Dr. Sérgio Toshinori Maeda, Ms. Ricardo Chein Massud, Nilton Cavalcante Cunha, Paula Cristina Augusto, Keiji Nishikawa e Allan Kenji Massuda pela dedicação e empenho à arte de lecionar, expressar meu agradecimento com muita admiração.

Agradeço também aos funcionários da Esfera.

E aos pacientes que percorreram comigo e meus colegas por toda a trajetória da especialização e que foram peças chaves para que tudo isso acontecesse.

EPÍGRAFE

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

SUMÁRIO

- 1. RESUMO**
- 2. ABSTRACT**
- 3. INTRODUÇÃO**
- 4. REVISÃO DE LITERATURA**
- 5. PROPOSIÇÃO**
- 6. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO**
- 7. CONCLUSÃO**
- 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

RESUMO

Gradativamente a invasão bacteriana viabiliza uma inflamação nos tecidos pulpare. Quando não tratados, acontecerá uma necrose pulpar. Na formação de um dente, quando há uma colônia de bactérias habitando-a há um interrupto no desenvolvimento radicular. E nesse caso, a terapia de revascularização se torna vantajosa que outros protocolos já mencionados na literatura; a necrose pulpar pode em algumas ocasiões ocorrer por um trauma dentário.

Este guia de revisão de literatura é um trabalho em andamento porque as limitações da endodontia regenerativa ainda estão sendo pesquisadas. Considerando que os tratamentos endodônticos regenerativos vêm crescendo e criando protocolos cada vez mais complexos, envolvendo revascularização e/ou plasma autólogo rico em plaquetas e estruturas de células-tronco para ocorrer uma neoformação de tecido com o propósito vitalidade dos dentes imaturos com o propósito de continuar a maturação radicular. (PubMed, Google Acadêmico, SciELO).

Palavras chave: revascularização, coágulo sanguíneo, células-tronco, endodontia regenerativa.

ABSTRACT

Gradually, the bacterial infection leads to inflammation in the pulp tissues. When left untreated, pulp necrosis occurs. In the formation of a tooth, when there is a colony of bacteria inhabiting it, there is an interruption in root development. In this case, revascularization therapy becomes advantageous than other protocols already mentioned in the literature; Pulp necrosis can cause some consequences due to psychological trauma.

This literature review guide is a work in progress because the limitations of regenerative endodontics are still being researched. Considering that regenerative endodontic treatments have been growing and creating increasingly complex protocols, involving revascularization and/or autologous plasma rich in platelets and stem cell structures to occur tissue neoformation with the purpose of vitality of immature teeth with the purpose of continuing root maturation. . (PubMed, Google Acadêmico , SciELO).

Keywords: revascularization, blood clot, stem cells, regenerative endodontics.

INTRODUÇÃO

No processo de todo desenvolvimento de um dente é esperado que o processo ocorra sem nenhuma interferência exterior ou até interior para que tenha a sua formação completa e sua função na cavidade bucal. Quando há uma força extrínseca ou intrínseca, seja por um trauma ou uma etiologia cariosa pode desvitalizar a polpa impedindo que o processo de desenvolvimento continue. Quando essa inflamação dos tecidos pulpare não é tratada podem resultar em um ápice não completo com paredes dentinárias finas e à medida que as sequelas dessa polpa não são tratadas, ocorrerá uma necrose pulpar. Uma maneira de tratar esses dentes com ápice aberto para regenerar os tecidos pulpare é com a terapia de revascularização: uma técnica com potencial de regeneração, recrutando células para o reparo apical, resultando no desenvolvimento completo da raiz, por indução de sangramento ou por alternativas exógenas de células-tronco. O sangramento apical provocado no espaço pulpar pode ser uma possível fonte de células-tronco e que atuaria como uma estrutura biológica Juliana Nagata et al. (2022). Para sucesso dessa terapia é necessário ressaltar que é imprescindível que o ambiente no interior do canal radicular precisa estar favorável para esse crescimento ocorrer, tais como ausência de microrganismos para um repovoamento de células que irão auxiliar no crescimento tecidual, impedindo novos crescimentos bacterianos através de medicações intracanaís como hidróxido de cálcio ou pasta tripla antibiótica e o uso do agregado trióxido mineral (MTA) branco e materiais restauradores para selamento coronal. Willian Windley et al. (2021) observaram que a eficácia antibacteriana dessas drogas isoladamente e que sozinhos nenhum dos medicamentos resultou na eliminação completa das bactérias. Esta revisão de literatura aborda brevemente conceitos sobre o protocolo de revascularização e suas implicações clínicas envolvendo necrose pulpar mediados por coágulos sanguíneos, plasma rico em plaquetas e fibrina rica em plaquetas.

REVISÃO DE LITERATURA

Windley, W *et al.* (2005) avaliaram a eficácia de uma pasta antibiótica tripla na desinfecção de dentes imaturos de cães com periodontite apical. Os canais foram amostrados antes (S1) e após (S2) irrigação com NaOCl 1,25% e após curativo com pasta antibiótica tripla (S3), composta por metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. As reduções nas contagens médias de UFC entre S1 e S2 ($p=0,0001$), bem como entre S2 e S3 ($p=0,0001$) foram estatisticamente significativas. Os resultados do estudo indicam a eficácia de uma pasta tripla antibiótica na desinfecção de dentes imaturos com periodontite apical. Foram obtidos seis cães sem raça definida, com aproximadamente 5 meses de idade e pesando aproximadamente 11 kg cada. Nessa idade, espera-se que os 2º e 3º pré-molares superiores dos cães, bem como os 2º, 3º e 4º pré-molares inferiores apresentam formação de raízes incompletas e ápices abertos. Radiografias foram feitas para confirmar a formação radicular incompleta antes do início do estudo. O tratamento foi realizado durante três sessões. Os animais foram anestesiados durante todos os procedimentos experimentais. Em conclusão, foi encontrada uma redução estatisticamente significativa nas bactérias, cultivadas a partir de dentes de cães imaturos infectados, seguindo o protocolo de irrigação e pasta antibiótica utilizado neste estudo. Das 30 amostras que cultivaram bactérias antes do tratamento, 90% permaneceram positivas após irrigação de NaOCl a 1,25%. No entanto, este número caiu para 30% após a aplicação da pasta antibiótica tripla durante 2 semanas. Com base nos controles residuais de antibióticos, o autor concluiu que não houve atividade antibiótica residual que interferisse no processo de cultura, portanto os resultados obtidos neste estudo devem ser considerados válidos pois demonstram a eficácia desta combinação tripla de pasta antibiótica na desinfecção de dentes imaturos com periodontite apical.

Ding, R *et al.* (2009) examinaram o efeito de um procedimento de revascularização pulpar em dentes necróticos imaturos com periodontite apical. O fator chave para o sucesso deste processo é a desinfecção do sistema de canais radiculares, porque o crescimento do tecido será interrompido no nível onde as bactérias são encontradas. Então o espaço pulpar pode ser repovoado

com tecido mesenquimal semelhante à polpa dentária. Participaram do estudo doze pacientes, cada um com um dente permanente imaturo com periodontite apical crônica ou aguda. Uma mistura de triantibióticos (ciprofloxacina, metronidazol e minociclina) foi usada para desinfetar a polpa durante 1 semana. Em seguida, criou-se um coágulo sanguíneo no canal, sobre o qual foi colocado agregado de trióxido mineral cinza. Os pacientes foram chamados de volta periodicamente (10 e 15 meses). Seis pacientes abandonaram o estudo (como resultado de dor ou falha na indução de sangramento após a desinfecção do canal) e, em vez disso, receberam um procedimento padrão de apicificação. Outros 3 pacientes não compareceram a nenhuma consulta de recall. Os dentes restantes ($n = 3$) apresentaram desenvolvimento radicular completo, com resposta positiva ao teste pulpar. Todos os casos de resultado desfavorável da revascularização aparentemente estavam relacionados à falha em induzir qualquer sangramento no canal. Uma possível razão perante a visão do autor pode ser a resolução da reação inflamatória após o curativo com a mistura antibiótica, dificultando a indução do sangramento. Outro motivo pode estar relacionado ao uso de anestesia local contendo epinefrina que resulta em vasoconstrição, o autor concluiu que a revascularização pode ser eficaz no manejo de dentes permanentes imaturos com periodontite apical com seleção apropriada de casos.

Nagata, J. *et al* (2014) avaliaram a microbiota de dentes traumatizados tratados com pasta tripla de antibiótico ou hidróxido de cálcio com gel de clorexidina 2% na revascularização pulpar. Os resultados do estudo mostraram que o resultado da revascularização depende da eliminação microbiana, pois o reparo apical não acontece na presença de tecidos infectados. Quinze pacientes (7–17 anos) com dentes imaturos foram submetidos aos procedimentos de revascularização; divididos em 2 grupos de acordo com o medicamento intracanal utilizado: grupo TAP ($n = 7$), medicado com pasta antibiótica tripla e grupo CHP ($n = 8$), revestido com hidróxido de cálcio + clorexidina gel 2%. As amostras coletadas antes de qualquer tratamento (S1), após irrigação com NaOCl 6% (S2), após irrigação com clorexidina 2% (S3), após curativo intracanal (S4) e após irrigação com EDTA 17% (S5). Quando compararam o hidróxido de cálcio sozinho com o uso de clorexidina associada, obtiveram melhores resultados na redução de contagem bacteriana. O detalhe

nesse estudo foi o uso da minociclina na composição que obteve descoloração no pigmento da coroa. Foi feita uma seleção das espécies bacterianas investigadas com base nas bactérias mais prevalentes detectadas em infecções endodônticas primárias, em dentes íntegros com polpa necrótica e em dentes traumatizados. Assim, quando crescimento dessas patologias pulpare em dentes imaturos, o desenvolvimento radicular pode parar. A maioria das amostras coletadas após descontaminação passiva com os irrigantes e após curativo intracanal revelou redução eficiente das espécies bacterianas investigadas. O que beneficiará o reparo apical. Ambos os grupos tiveram contagens de unidades formadoras de colônias significativamente reduzidas após S2 ($P=.05$); no entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada pelos autores entre os irrigantes (S2 e S3, $P=.99$). Nenhuma diferença na contagem de bactérias foi encontrada entre os medicamentos intracanaís utilizados ($P = .95$). As bactérias mais prevalentes detectadas foram *Actinomyces naeslundii* (66,67%), seguido por *Porphyrromonas endodontalis*, *Parvimonas micra* e *Fusobacterium nucleatum*, que foram detectados em 33,34% dos canais radiculares. Foi encontrada uma média de 2,13 espécies por canal e não foi observada correlação estatística entre espécies bacterianas e características clínicas/ radiográficas. Os autores concluíram que o perfil microbiano dos dentes imaturos infectados é semelhante ao dos dentes permanentes infectados principalmente. A maior redução bacteriana foi promovida pelas soluções de irrigação.

Dissanayaka, W *et al.* (2017) demonstraram no estudo que a criação de um microambiente ideal que suporte a angiogênese, a conversa cruzada célula-célula, a migração celular e a diferenciação é crucial para a regeneração da polpa/dentina. Foi demonstrado neste estudo que células-tronco dentárias semeadas em uma estrutura e transplantadas in vivo poderiam dar origem a um novo tecido semelhante ao da polpa nativa. No entanto, a estrutura única do dente com um espaço pulpar envolto em dentina dura permite apenas um único suprimento sanguíneo a partir de uma pequena abertura apical localizada no ápice dos canais radiculares. Portanto, foi adicionado uma estratégia que possa resolver esta limitação, tal como a incorporação de células progenitoras endoteliais/endoteliais ou células com elevado potencial angiogênico no transplante, para que as células adicionadas possam contribuir para a

vascularização dentro do implante. No entanto, a colocação de 2 ou mais tipos de células diferentes dentro de estruturas porosas tridimensionais é tecnologicamente desafiadora. Em contraste com a abordagem convencional de andaimes, a automontagem de células monodispersas em imitadores de tecidos tridimensionais permite verdadeiras interações fisiológicas entre diferentes tipos de células, sem qualquer influência de um material secundário. A conclusão dos autores foi discutir sobre estratégias potenciais que podem ser usadas na engenharia de vascularização na regeneração da polpa dentária, com ênfase específica na combinação de pré-vascularização e abordagens baseadas ou sem andaimes.

Zhou, R *et al.* (2017) avaliaram o uso concomitante de fibrina rica em plaquetas (PRF) com coágulo sanguíneo (BC) no RET no que diz respeito à cicatrização periapical, desenvolvimento radicular e reforço estrutural dentário. No estudo utilizou-se 24 pré-molares de 3 cães beagle foram divididos em grupos controle, BC e PRF + BC. A cicatrização periapical foi monitorada com medidas quantitativas de alongamento e espessamento radicular radiograficamente. A integridade biomecânica dentária foi avaliada com o teste de resistência à fratura. Houve diferença significativa entre a taxa de diminuição da radiolucência periapical do grupo controle (43,75%) e dos grupos BC (100%) e PRF + BC (100%) ($P < 0,05$). O aumento do comprimento e espessura da raiz em ambos os grupos BC e PRF + BC foi significativamente maior do que no grupo controle ($P < 0,05$). Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os dois grupos experimentais em relação à cicatrização periapical ou ao desenvolvimento radicular ($P > 0,05$). Os dentes dos grupos BC (249,3 64,1 N) e PRF + BC (281,7 37,8 N) apresentaram resistência à fratura significativamente maior do que aqueles do grupo controle (108,5 23,3 N) ($P < 0,05$). Nenhuma diferença significativa foi revelada entre os grupos BC e PRF + BC ($P > 0,05$). Foi observada evidência histológica de deposição de tecido semelhante ao cimento ao longo da parede do canal com tecido semelhante a osso disperso no canal. Conclusões: Uma combinação de PRF com BC ou apenas BC poderia melhorar a cicatrização periapical, induzir o desenvolvimento radicular e reforçar a estrutura dentária. O campo da engenharia de tecidos está emergindo como uma área multidisciplinar com potencial promissor para regeneração de novos tecidos e órgãos.

Anitua, E. *et al.* (2018) averiguaram um envolvimento de três componentes essenciais: células estaminais, estruturas e fatores de crescimento. Até o momento, as células-tronco da polpa dentária têm recebido atenção especial porque representam uma fonte de células-tronco facilmente acessíveis. Sua alta plasticidade e capacidade multi potencial de diferenciação em uma grande variedade de tecidos podem ser explicadas por sua origem na crista neural que suporta aplicações além do escopo dos tecidos orais. Foram propostos muitos protocolos de isolamento, cultura e criopreservação que são conhecidos por afetar o fenótipo celular, a taxa de proliferação e a capacidade de diferenciação. As aplicações clínicas de terapias baseadas em células-tronco da polpa dentária exigem o desenvolvimento de novos biomateriais adequados para fins regenerativos que possam atuar como estruturas para manusear, transportar e implantar células-tronco em pacientes. De acordo com os autores, atualmente o desenvolvimento de meios de cultura livres de xeno está emergindo como um meio de padronização para melhorar a segurança e a reprodutibilidade. O presente estudo descreve o conhecimento atual sobre células-tronco da polpa dentária, considerando em profundidade os principais aspectos relacionados à caracterização, estabelecimento, manutenção e criopreservação de culturas primárias e seu envolvimento no potencial de diferenciação multilinhagem. As principais aplicações clínicas destas células-tronco e sua combinação com diversos biomateriais também foram abordadas.

Taweewattanapaisan, P *et al.* (2019), neste estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do EDTA 17% nas características e densidade de fibras de coágulos sanguíneos utilizando em vitro blocos de dentina. As raízes de 35 pré-molares inferiores humanos foram preparadas para simular ápices abertos e irrigadas com os seguintes protocolos: (1) solução salina normal (NSS), (2) EDTA (1 minuto) + NSS (E1N), (3) EDTA (5 minutos) + NSS (E5N), (4) EDTA (1 minuto) (E1) e (5) EDTA (5 minutos) (E5). As raízes foram divididas e sangue humano foi colocado. As características e a densidade de fibrina dos coágulos foram observadas em microscópio eletrônico de varredura. As densidades de fibrina em todos os grupos de irrigação foram avaliadas pelo software Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD) e analisadas estatisticamente pelo teste de Friedman e pelo teste de Kruskal-Wallis com ajuste de Bonferroni. As amostras dos grupos NSS, E1N e E5N revelaram

fibras mais densas e com abundância de eritrócitos quando comparadas com as dos grupos E1 e E5. As densidades de fibra nos grupos E1 e E5 apresentaram valores significativamente inferiores aos dos grupos NSS, E1N e E5N em todas as regiões das raízes ($P < 0,05$). Nenhuma diferença estatisticamente significativa em todos os níveis foi observada em todos os grupos de irrigação. Concluiu-se que houve diminuição na formação de coágulos, que foi afetada pela irrigação com EDTA durante 1 e 5 minutos. A lavagem final com NSS poderia melhorar a formação de fibrina.

Arslan, H *et al.* (2019) compararam os resultados clínicos e radiográficos de procedimentos endodônticos regenerativos (REPs) com os do tratamento de canal radicular convencional (CRCT) em dentes maduros necróticos com radiolucências periapicais. Cinquenta e seis dentes necróticos maduros com grandes radiolucências periapicais foram distribuídos em 2 grupos: grupo 1, REPs e grupo 2, CRCT ($n=28/\text{grupo}$). Avaliações de acompanhamento clínico e radiográfico foram realizadas até 12 meses. A análise estatística foi realizada por meio do teste t para amostras independentes e do qui-quadrado, e o nível de significância foi fixado em $P = 0,05$. Com uma taxa de acompanhamento de cerca de 73,4% do total de pacientes por 12 meses, resultados clínicos e radiográficos favoráveis foram encontrados em 92,3% e 80% nos grupos REPs e CRCT, respectivamente, e a diferença não foi estatisticamente significativa ($P > 0,00$). Metade dos dentes tratados com REPs respondeu ao teste elétrico da polpa. Os procedimentos endodônticos regenerativos têm potencial para serem usados como uma opção de tratamento para dentes maduros com grandes radiolucências periapicais.

Ulusoy, A *et al.* (2019) os autores comparam o desempenho clínico e radiográfico de REPs usando plasma rico em plaquetas (PRP), fibrina rica em plaquetas (PRF), um pellet de plaquetas (PP) e um coágulo de transferência induzido (BC). Foram incluídas 67 crianças saudáveis (com idades entre 8 e 11 anos) com 88 incisivos necróticos imaturos. Após a etapa de desinfecção do canal radicular, os dentes foram distribuídos aleatoriamente em 1 dos seguintes grupos ($n = 22/\text{grupo}$) de acordo com o (arcabouço) utilizado: PRP, PRF, PP e BC. Nos grupos PRP, PRF e PP, os concentrados de plaquetas foram introduzidos no canal radicular sem indução prévia de sangramento

apical. Os resultados do tratamento foram avaliados usando um sistema combinado de pontuação clínica e radiográfica, enquanto as alterações nas dimensões da raiz foram comparadas usando medidas lineares de comprimento e largura da raiz com Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD) e Turboreg (Biomedical Imaging Group, Instituto Federal Suíço de Tecnologia, Lausanne, Suíça) e medições planares usando as técnicas de área radicular radiográfica (RRA) e área radiográfica do canal (RCA). Análise de variância unidirecional, teste de faixa múltipla de Duncan, teste de Kruskal-Wallis, teste U de Mann-Whitney e testes de dependência do qui-quadrado foram usados para análise estatística dos dados (todos $P = 0,05$). Resultados: Com exceção de 2 dentes nos grupos PRF e BC, todos os dentes apresentaram pontuações de sucesso semelhantes e altas (cicatrização periapical, desenvolvimento radicular radiográfico e resposta positiva aos testes de sensibilidade) após um tempo médio de acompanhamento de $28,25 \pm 1,2$ meses. De todos os dentes, 73,9% apresentaram fechamento apical completo com taxas de fechamento semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$) e maior tendência para fechamento apical em formato cônico do que um ápice rombudo. Embora as medidas lineares indicassem um aumento semelhante no comprimento e largura da raiz entre todos os grupos ($P > 0,05$), a RRA do grupo BC foi significativamente maior que a dos grupos PRF e PP, e a RCA do grupo BC foi significativamente maior que PRP, PRF e PP (todos $P < 0,05$) quando o tempo de acompanhamento não foi usado como fator. Oitenta e seis por cento dos dentes apresentaram resposta positiva aos testes de sensibilidade com tempos de resposta iniciais semelhantes ($P > 0,05$). Conclusões: PRP, PRF e PP podem produzir resultados clínicos e radiográficos semelhantes ao BC sem a necessidade de sangramento apical prévio e com significativamente menos tendência à obliteração do canal radicular.

Schmalz, G *et al.* (2020) minuciaram que uma polpa sã e vital é um pré-requisito essencial para a sobrevivência e preservação dos dentes em longo prazo. Contudo, observaram que os conceitos atuais de tratamento endodôntico se baseiam na remoção do tecido pulpar inflamado ou necrótico e na substituição por um biomaterial sintético. Recentemente, a regeneração pulpar total ou parcial tem sido proposta como um conceito alternativo de

tratamento. O objetivo nesse estudo citado foi avaliar as opções atuais de tratamento pulpar e abordagens regenerativas, tanto para dentes imaturos como maduros, num contexto clínico. As taxas de sucesso clínico de opções de tratamento clássicas, como pulpotomia ou obturação de canal radicular após pulpectomia ou remoção de tecido necrótico, são comparadas com relatórios recentes sobre abordagens regenerativas, como revitalização ou regeneração pulpar parcial e total. A revitalização em dentes imaturos com necrose pulpar é uma opção de tratamento adicional além da colocação de tampão apical, levando a resultados clinicamente aceitáveis, embora com baixa previsibilidade quanto à conclusão da formação radicular. A regeneração coronal da polpa amputada em dentes imaturos constitui uma abordagem científica promissora, mas faltam dados de estudos clínicos. Os dentes maduros apresentam um potencial reduzido de regeneração. Os procedimentos regenerativos que utilizam transplante celular ou cell homing estão principalmente em fase experimental, com apenas 2 estudos clínicos sobre transplante celular. Paralelamente ao desenvolvimento das terapias regenerativas, a classificação das doenças pulpares deve ser revista e as ferramentas de diagnóstico precisam ser melhoradas. O repensar dos conceitos atuais para tratamentos baseados na biologia e os autores concluíram que os melhores conceitos de diagnóstico podem adiar o ponto de obturação do canal radicular, dependendo da situação clínica.

Huang, G. *et al.* (2020) observaram que a endodontia regenerativa mediada por células-tronco atingiu a fase, no entanto, ainda existem muitos problemas que impedem que tal tecnologia seja uma prática clínica amplamente utilizada. Estas questões não são simples e são complicadas. Deveriam ser porque a regeneração da polpa está lidando com um pequeno espaço sem saída. Além disso, quando a regeneração é necessária, o espaço costuma ficar fortemente infectado. O verdadeiro padrão de regeneração pulpar deveria ser tudo, exceto a geração de algum tecido conjuntivo fibroso e depósito mineral amorfo. No momento, ainda estamos muito aquém de atingir o padrão de regeneração pulpar completa vascularizada e innervada com dentina tubular recém-formada em todos os tipos de dentes. Assim, foi necessário que voltassem à bancada e utilizassem modelos animais estabelecidos ou criar novos modelos animais para resolver essas questões. Os autores abordaram

várias questões importantes, incluindo a possibilidade de regeneração pulpar em pequenos canais de dentes molares, melhorando a neovascularização e se a dentina tubular organizada pode ser gerada nas paredes do canal. Dados do nosso modelo de fragmento dentário semi-ortotópico mostraram que a regeneração completa da polpa usando células-tronco da polpa dentária (DPSCs) em pequenos canais tem sido inconsistente devido ao fornecimento limitado de sangue. Esta inconsistência é semelhante no modelo ortotópico de suínos em miniatura, embora em alguns casos tecido semelhante à polpa vascularizada possa ser formado em todo o espaço do canal após o transplante de DPSC. Além disso, nenhuma dentina tubular foi observada na regeneração pulpar ortotópica, apesar do fato de que as DPSCs têm a capacidade de gerar alguma estrutura semelhante à dentina tubular no modelo de formação de polpa/dentina mediada por hidroxiapatita / fosfato tri cálcico em camundongos. Estratégias potenciais a serem testadas para resolver esses problemas de regeneração.

Guo, H. *et al.* (2020) os autores averiguaram que a polpa dentária desempenha um papel indispensável na manutenção da homeostase do dente. A necrose pulpar sempre causa deficiência nutricional dentária e desenvolvimento anormal da raiz, o que leva à descoloração, fratura ou mesmo perda do dente. Os autores mostraram que a implantação de SHED autólogo poderia regenerar a polpa dentária funcional. No entanto, o mecanismo detalhado do SHED implantado participando da regeneração da polpa dentária permanece desconhecido. Implantaram o SHED em um modelo de regeneração da polpa dentária suína para avaliar o efeito regenerativo e identificar se o SHED promoveu a angiogênese na polpa dentária regenerada. Primeiramente verificaram que o SHED xenógeno tinha a capacidade de regenerar o tecido pulpar do hospedeiro in vivo. Então encontraram a vascularização na polpa regenerada originada do SHED implantado. Além disso, células-tronco foram isoladas da polpa dentária regenerada, que exibiram boas propriedades de multi diferenciação e promoveram a angiogênese no processo de regeneração pulpar e esses resultados demonstraram que o SHED promoveu a angiogênese na regeneração da polpa dentária mediada por células-tronco.

ElSheshtawy, A. *et al* (2020) avaliaram que os resultados do plasma rico em plaquetas como suporte em endodontia regenerativa/revitalização (RET) usando tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) e radiografias bidimensionais. Foram utilizados vinte e seis pacientes saudáveis e dentes anteriores permanentes imaturos com polpas necróticas, foram aleatoriamente alocados em dois grupos, onde o RET foi realizado usando plasma rico em plaquetas (PRP, grupo de teste) e sangue coágulo (BLC, grupo controle). Mudanças no comprimento da raiz (RL), espessura dentinária radicular (RDT), forame apical largura (AFW) e área radicular radiográfica (RRA), foram avaliados usando ambos os métodos radiográficos, enquanto alterações no diâmetro da área periapical (DAP) foram avaliados por meio de TCFC, durante um período de 12 meses. O teste T e o teste qui-quadrado/exato de Fisher foram utilizados para comparar dados contínuos e categóricos entre Grupos BLC e PRP, respectivamente. Mudanças em RL, RDT, AFW, RRA e PAD foram examinados comparando os dois grupos (PRP versus BLC) usando multinível modelagem, considerando o efeito de agrupamento de repetidas medidas de vários dentes originados do mesmo participante. Mudanças nos resultados em RL, RDT, AFW, RRA e PAD, ao longo do tempo, foram considerados significativos para ambos os grupos. Não houve, no entanto, nenhuma diferença entre as técnicas RET (PRP versus BLC), utilizando ambos os métodos radiográficos e CBCT. Os resultados de ambos nas técnicas de avaliação (CBCT e bidimensional métodos radiográficos) foram altamente consistentes (geralmente O ICC variou entre 0,80 e 0,94). Além disso, um efeito significativo da PAD basal foi encontrado em RL, RRA e DA aos 12 meses (efeito RL = 0,68, $P < 0,001$; Efeito RRA = 1,91, $P = 0,025$; Efeito DA = 0,08, $P = 0,024$). Foi destacado sucesso em resultados clínicos e radiográficos comparáveis às técnicas RET utilizando PRP e BLC. Padronizado e avaliação radiográfica bidimensional calibrada foi tão eficaz quanto a CBCT na avaliação dos resultados do RET; portanto, o uso rotineiro de TCFC no RET não é recomendado. Embora seja um efeito da linha de base periapical diâmetro da lesão nos resultados de desenvolvimento radicular, em 12 meses, são recomendados mais estudos para avaliar tal efeito.

Zaky, Samer & Shehabeldin *et al.* (2021) analisaram que uma polpa dentária (DP) vital e saudável é necessária para que os dentes permaneçam funcionais ao longo da vida. Apreciando o seu valor para o dente, a regeneração do DP é um objetivo altamente pesquisado. Embora a inflamação do DP marque o início de uma eventual necrose, é também o pré-requisito para os eventos regenerativos da neovascularização, mobilização de células estaminais e deposição reparadora de dentina. A luz de um processo inflamatório pró-regenerativo, discutiram o papel da mudança da população de macrófagos de pró-regenerativo para anti-inflamatória na pulpite reversível versus irreversível, ao mesmo tempo em que analisaram a contribuição negligenciada da inervação pulpar e dos neuropeptídeos derivados localmente para o processo. Em seguida, foram discutidas as abordagens atualmente praticadas (capeamento pulpar e revascularização) e pesquisadas (transplante celular e localização celular) para regeneração de DP. Focando no papel do direcionamento celular na modulação da inflamação, algumas estratégias potenciais foram destacadas para aproveitar o processo inflamatório para a regeneração da DP, principalmente revertendo à inflamação através da indução de macrófagos. Foram discutidas algumas aplicações clínicas potenciais – especialmente com materiais de capeamento – que poderiam aumentar a polarização de macrófagos e a ativação do sistema complementar. Por último, os autores apresentaram os desafios atuais enfrentados pela regeneração do DP, sublinhando a importância de promover um ambiente anti-inflamatório propício a um processo regenerativo.

Siddiqui, Z *et al.* (2021) anotaram que a angiogênese é crítica para a cicatrização e regeneração dos tecidos. Promover a angiogênese em materiais implantados na polpa dentária após pulpectomia é um grande desafio clínico em endodontia. Foi demonstrado a capacidade dos hidrogéis peptídicos de automontagem acelular para criar arquiteturas miméticas de matriz extracelular que orientam o desenvolvimento *in vivo* da neovasculatura e deposição de tecido. Os hidrogéis possuem fácil injetabilidade, bem como funcionalização em nível de sequência. Exploraram a utilidade terapêutica de um hidrogel angiogênico para regenerar tecidos moles vascularizados semelhantes a polpa em um modelo ortotópico de animal de grande porte (canino). O tecido mole regenerado recapitula características-chave da polpa nativa, como vasos

sanguíneos, filamentos neurais e uma camada semelhante a um odontoblasto próxima aos túbulos dentinários. Os autores estabeleceram os hidrogéis peptídicos angiogênicos como potentes suportes para promover a regeneração de tecidos moles in vivo.

Xiong, H *et al.* (2021) julgaram que o isolamento de células-tronco pós-natais humanas de alta qualidade a partir de fontes acessíveis é um objetivo importante para a engenharia de tecidos dentários. As células-tronco de órgãos em desenvolvimento são uma fonte celular melhor mas, são difíceis de obter. Com cáries extensas e de difícil restauração, o dente decíduo extraído com ápice imaturo é um órgão em desenvolvimento para investigação. Observaram uma população de células da ponta da polpa apical de dentes decíduos humanos com ápice imaturo foi isolada e denominada células derivadas da polpa apical de dentes decíduos (De-APDCs). Os De-APDCs expressaram STRO-1, CD44, CD90 e CD105, mas não CD34 ou CD45. Além disso, as De-APDCs demonstraram uma capacidade clonogênica e proliferativa e uma capacidade de diferenciação osteo/dentinogênica significativamente maiores do que as células da polpa dentária de dentes decíduos esfoliados (De-DPCs) ($P < 0,05$). O potencial de diferenciação para linhagens adipogênicas, neurogênicas e condrogênicas também foi observado em De-APDCs induzidas. Além disso, depois que os De-APDCs foram semeados em estruturas de hidroxiapatita/fosfato tricálcico (HA/TCP) e transplantados em camundongos nus, eles foram capazes de regenerar estruturas semelhantes a dentina/polpa alinhadas com células semelhantes a odontoblastos humanos. Os autores concluíram que os De-APDCs, que são derivados de um tecido em desenvolvimento, representam uma fonte celular acessível e prospectiva para a regeneração dentária.

Liang, C *et al.* (2021) abordaram que as cáries profundas, trauma e periodontite grave resultam em pulpíte, necrose pulpar e, eventualmente, perda pulpar. Contudo, nenhuma terapia clínica pode regenerar a polpa perdida. Uma nova estratégia de regeneração pulpar para aplicação clínica é urgentemente necessária. A transdução de sinalização desempenha um papel essencial na regulação dos potenciais regenerativos das células-tronco dentárias. Citocinas ou fatores de crescimento, como fator derivado de células estromais (SDF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), proteína morfogenética óssea

(BMP), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), WNT, podem promover migração, proliferação, diferenciação odontogênica, potenciais pró-angiogênese e pró-neurogênese de células-tronco dentárias, respectivamente. O uso de métodos de modulação de sinalização, incluindo entrega de fatores de crescimento, modificação genética e estimulação física, tem sido aplicado em vários estudos pré-clínicos de regeneração pulpar com base em transplante celular ou homing celular. O transplante de células-tronco dentárias e fatores de crescimento encapsulados em tecido semelhante a polpa vascularizada regenerada no andaime no canal radicular. Além disso, a injeção de uma estrutura fluida apenas com quimiocinas recrutou células-tronco/progenitoras endógenas para a regeneração pulpar. Notavelmente, a regeneração da polpa dentária evoluiu gradualmente para a fase clínica. Essas descobertas esclareceram sobre uma nova estratégia para a regeneração estrutural e funcional da polpa através da modulação elaborada da transdução de sinalização espacial e temporalmente através da entrega de fatores de crescimento clinicamente aplicáveis. Mas desafios, como os efeitos adversos da ativação da sinalização não fisiológica, o sistema de liberação controlada do fármaco e a segurança da modulação gênica, são necessários para serem testados em trabalhos futuros para promover a tradução clínica da regeneração pulpar.

Huang X *et al* (2021) trataram a polpa dentária como fonte de nutrição para todo o dente é vulnerável a traumas e invasão bacteriana, o que causa pulpíte irreversível e necrose pulpar. A regeneração da polpa dentária é um método valioso para restaurar a viabilidade da polpa dentária e até mesmo de todo o dente. Células-tronco mesenquimais odontogênicas (MSCs) residentes no ambiente da polpa dentária têm sido amplamente utilizadas na regeneração da polpa dentária devido ao seu imenso potencial para regenerar tecido semelhante à polpa. Além disso, as capacidades regenerativas das CTM odontogênicas são facilmente afetadas pelo microambiente em que residem. Foi comprovado que o ambiente natural da polpa dentária é capaz de regular a homeostase, proliferação e diferenciação odontogênica das MSC. Portanto, várias abordagens têm sido aplicadas para imitar o ambiente natural da polpa dentária para otimizar a eficácia da regeneração pulpar. Além disso, foi demonstrado que agregados/esferoides odontogênicos de MSC semelhantes

ao ambiente natural da polpa dentária regeneram a polpa dentária bem organizada, tanto em ensaios pré-clínicos quanto clínicos. Resumiram o progresso recente na regeneração pulpar mediada por CTM odontogênicas e focaram no efeito do microambiente que envolve as CTM odontogênicas na obtenção da regeneração pulpar dentária.

Araújo, L. *et al.* (2022) a finalidade dos autores foi identificar se andaimes alternativos utilizado em endodontia regenerativa contribuem para um melhor desenvolvimento radicular, em relação ao aumento do comprimento radicular e da espessura das paredes dentinárias, comparado com estruturas de coágulo sanguíneo (BC). Cinco estudos clínicos e seis in vivo, conduzidos em animais, comparou diferentes tipos de andaimes alternativos com BCs, com ênfase em plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF). Todas os andaimes, alternativos ou BC, promoveram aumento no comprimento radicular e na dentina na espessura da parede, com percentuais variados de aumento entre os estudos. Em geral, houve um aumento significativo no comprimento da raiz e na espessura da dentina promovida pelos andaimes PRF e PRP, em comparação com BC. Concluíram que a maioria dos andaimes testados contribuiu para o aumento no comprimento da raiz e espessura das paredes dentinárias, com destaque para PRF e PRP.

Markandey S *et al.* (2022) compararam os resultados clínicos e radiológicos de procedimentos endodônticos regenerativos (REPs) usando coágulos sanguíneos (BCs), plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF) através de radiografia periapical intraoral (IOPAR) e computador de feixe cônico. tomografia (TCFC). Quarenta e cinco dentes necróticos unirradiculares com patologia periapical foram alocados aleatoriamente para receber BC, PRP ou PRF como suporte individual. Os resultados foram avaliados em 35 dentes em 23 pacientes com um período de acompanhamento de 12 a 24 meses por meio de pontuação qualitativa do IOPAR e medidas quantitativas de TCFC. Cicatrização de lesões periapicais e em dentes imaturos, alterações no diâmetro do forame apical (AFD), espessura da parede radicular (ERP) e comprimento radicular (RL) foram avaliadas. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado para indicar significância estatística. Todos os dentes eram assintomáticos, exceto 1 no grupo PRP. A cicatrização

da lesão periapical foi observada em todos os dentes, exceto 2 no grupo BC e 3 no grupo PRP. Tanto o IOPAR quanto a TCFC não revelaram diferenças significativas na consolidação óssea ou alterações na AFD, RWT e RL entre os 3 grupos. Uma resposta positiva de sensibilidade pulpar ao teste de frio foi observada em 2 dentes do grupo BC, mas nenhuma ao teste pulpar elétrico. A calcificação intracanal (CCI) foi evidente em mais dentes no grupo BC do que nos grupos PRP e PRF, e também foi significativamente maior em dentes imaturos. Revelaram que BC, PRP e PRF têm potencial semelhante como suportes em REPs, e o ICC pode ser uma preocupação para resultados a longo prazo.

Kwack KH *et al.* (2022) constataram que cárie dentária é uma doença comum que não só destrói a estrutura rígida dos dentes, mas também causa necrose pulpar em casos graves. Uma vez ocorrida a necrose pulpar, o tratamento mais comum é a remoção do tecido pulpar danificado, levando à perda da vitalidade dentária e ao aumento da fragilidade dentária. As células-tronco da polpa dentária (DPSCs) isoladas do tecido pulpar exibem características semelhantes às das células-tronco mesenquimais e são consideradas candidatas ideais para regenerar o tecido da polpa dentária danificado devido à sua multipotência, alta taxa de proliferação e viabilidade após a criopreservação. É importante ressaltar que as DPSCs não provocam uma resposta imune alogênica porque são não imunogênicas e exibem propriedades imunossupressoras potentes. Avaliaram a aplicabilidade clínica e do potencial das DPSCs, bem como das tendências emergentes na regeneração de tecido pulpar danificado. Além disso, recomendaram a possibilidade de utilização de DPSCs como recurso para transplante alogênico e forneceram uma perspectiva para sua aplicação clínica na regeneração pulpar.

Li Z *et al.* (2022) abordaram em seu estudo que vesículas extracelulares (EVs) derivadas de células vivas desempenham papéis importantes na regeneração do tecido receptor induzida por células doadoras. Embora numerosos estudos tenham descoberto que as células sofrem apoptose após a implantação num ambiente isquêmico-hipóxico, os papéis desempenhados pelos EVs libertados pelas células apoptóticas são largamente desconhecidos.

Os autores obtiveram vesículas apoptóticas (apoVs) derivadas de células-tronco da polpa decídua humana e exploraram seus efeitos no processo de regeneração da polpa dentária. Foi mostrado que os apoVs foram ingeridos por células endoteliais (CEs) e elevaram a expressão de genes relacionados à angiogênese, levando à revascularização pulpar e regeneração tecidual. Além disso, descobrimos que, ao nível molecular, o fator de alongamento de alongamento mitocondrial TU (TUFM) transportado por apoV foi observado e regulou a ativação angiogênica de CEs através da via do fator de transcrição EB-autofagia. Em um modelo beagle de regeneração da polpa dentária *in situ*, os apoVs recrutaram CEs endógenos e facilitaram a formação de tecido semelhante à polpa dentária rico em vasos sanguíneos. Foi exposto a importância da apoptose na regeneração tecidual e demonstraram o potencial do uso de apoVs para promover a angiogênese em aplicações clínicas.

Piglionico *et al.* (2023) se basearam no conceito de engenharia de tecidos (Células-Andaime-Moléculas Bioativas), a endodontia regenerativa surgiu como uma nova noção para o tratamento endodôntico odontológico. As abordagens dos autores visaram preservar a vitalidade da polpa dentária (capeamento pulpar) ou regenerar um tecido semelhante à polpa vascularizada dentro de canais radiculares necróticos por direcionamento celular. Para melhorar os métodos de engenharia de tecidos para regeneração pulpar, numerosos estudos utilizando modelos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* foram realizados. Foi explorada pelos autores a evolução dos modelos laboratoriais utilizados em tais estudos e os classifica de acordo com diferentes critérios. Parte dos modelos *in vitro* bidimensionais iniciais que permitiram a caracterização do comportamento das células-tronco, através de matrizes de cultura 3D combinadas com tecido dentário e finalmente chega aos modelos *ex vivo* e *in vivo* mais desafiadores. O percurso que se segue à elaboração de tais modelos revela a dificuldade em estabelecer modelos laboratoriais reprodutíveis para a regeneração da polpa dentária. Os desenvolvimentos de protocolos bem estabelecidos e de novos modelos laboratoriais *ex vivo* e *in vivo* na área de regeneração pulpar levaria a resultados consistentes, redução da experimentação animal e facilitação da tradução para a prática clínica.

Murray. P (2023) discutiu como garantir que os tratamentos endodônticos regenerativos sejam bem-sucedidos, aderindo estritamente aos critérios de seleção de casos e seguindo etapas precisas para realizar e monitorar o sucesso do tratamento. Tradicionalmente, a apicificação tem sido o tratamento de escolha para dentes imaturos com polpa necrótica. A endodontia regenerativa pode ser oferecida como alternativa à apicificação, se o dente e o paciente atenderem a todos os critérios de seleção de caso e se não houver contraindicações, selecionando pacientes de 9 a 17 anos. A endodontia regenerativa tem a vantagem potencial única de ser capaz de continuar o desenvolvimento radicular em dentes permanentes imaturos, potencialmente salvando os dentes durante a vida do paciente. Considerando que o tratamento endodôntico convencional do canal radicular, pulpotomia parcial, apicigênese e apicificação devem sempre ser fornecidos quando esses tratamentos têm maior probabilidade de beneficiar o paciente, porque podem ser mais bem-sucedidos do que a endodontia regenerativa. A endodontia regenerativa provavelmente continuará a ser altamente controversa, mesmo que a lacuna de conhecimento entre profissionais e pesquisadores diminua. Assim, em última análise, as decisões e escolhas do endodontista devem ser baseadas em suas próprias habilidades e conhecimentos, e na disposição do paciente, de seus pais e responsáveis em salvar seu dente traumatizado.

DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Para o sucesso da revascularização, inicialmente é um controle da infecção bacteriana no canal. A desinfecção inicial pode ser feita por irrigantes e a colocação de medicamentos intracanaís que se tornam essenciais para esse controle bacteriano, Nagata *et al.* (2014). O ambiente de um dente jovem com o ápice aberto mostra-se muito desafiador perante uma periodontite apical, que já foi considerada impossível um dia. Com base em uma matriz ou estrutura que possam ajudar a conduzir um novo tecido, a revascularização se torna praticável.

O desbridamento mecânico - ou seja, uso de limas endodônticas não é recomendado, pois pode causar danos às paredes do canal radicular e podem prejudicar células tronco localizados no ápice que mantêm a vitalidade do dente. Logo, o uso de medicamentos intracanaís juntamente com a irrigação química é eficiente. Kwack KH *et al* (2022).

O uso do ácido etilenodiamino tetracético (EDTA 17%) é recomendado no uso da irrigação final visto que na coagulação são liberados íons de cálcio, que fazem um papel importantíssimo no processo de coagulação, o EDTA tem papel de liberação de moléculas bioativas da dentina, recrutando células dos tecidos periapicais.

Devemos considerar que para o medicamento alcançar a redução considerável de bactérias intracanaís, tem-se usado a colocação de hidróxido de cálcio, embora eficaz na redução bacteriana, preenchendo o espaço para a revascularização e inicia uma resposta no ápice do dente. Contudo, uma mistura de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina demonstrou ser muito eficaz na eliminação de patógenos endodônticos *in vitro* e *in situ*, Windley *et al.* (2005) A combinação de antibióticos mostrou maior controle sobre o desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes.

Entretanto, Nagata *et al.* (2014) abordaram questionamentos recentes sobre o uso da pasta antibiótica tripla em relação ao seu potencial citotoxicidade em cultura de células-tronco da polpa dentária. Assim, clorexidina a 2% foi neutralizada para diminuir a possibilidade de citotoxicidade, visando apenas seu efeito antibacteriano imediato. E combinado com o

hidróxido de cálcio, com seu efeito antimicrobiano prolongado, era mais eficaz do que com o hidróxido de cálcio sozinho.

Schmalz, G *et al.* (2020) consideraram que o uso de tampões de cimentos hidráulicos de silicato de cálcio (HCSC) produz resultados clínicos mais favoráveis em comparação com a aplicação repetida de pastas de hidróxido de cálcio, devido às propriedades superiores de vedação, bem como à menor solubilidade e melhor biocompatibilidade desses materiais de fixação. Estudos histológicos mostraram a presença de células imunocompetentes e vasos linfáticos, mesmo quando o osteoide/cimento é formado dentro do canal radicular como resposta à contaminação bacteriana. O tempo médio de acompanhamento variou de 1,6 a 120 meses, as taxas de sobrevivência (dente retido na cavidade oral no acompanhamento) foram de 97,1%. As taxas de sucesso (ausência de sintomas clínicos e cura radiográfica completa da lesão periapical) foram de 94,6%.

Tentativas de regeneração do tecido pulpar induzindo coágulos sanguíneos no canal radicular foram iniciadas por Ostby, em 1961. Kwack KH *et al* (2022) quando não há formação de coágulo, não há reparo e nem desenvolvimento na maturação da raiz. Essa falha em induzir o sangramento pode ser uma questão um tanto quanto comum, pois não é necessário somente o estímulo do sangramento, mas a quantidade do sangue para formação de um coágulo. Ademais, o forame apical deve estar bem aberto e bem largo, permitindo um suprimento sanguíneo que será levado aos tecidos dentro do canal, contestando que nem toda falha é culpa do profissional executante, mas muitas vezes a incapacidade de um suprimento sanguíneo abundante, em conformidade com Murray, P (2023).

E não somente esse desafio mencionado, mas na percepção do Zaky SH *et al.* (2021) é também incluir a adesão do paciente, controle de infecção, a consolidação óssea, maturação do ápice e uma resposta positiva do dente a testes de vitalidade. Em um cenário em que as células-tronco são necessárias e fatores de crescimento para um ambiente favorável ao seu desenvolvimento, os andaimes têm recebido grande atenção por essas limitações.

Com essas adversidades, algumas fontes de plaquetas têm sido utilizadas, tais como: fibrina rica em plaquetas (PRF), plasma rico em plaquetas (PRP), hidrogeis injetáveis e alternativas exógenas de células-tronco. De

acordo com Ding, R. (2009) as células tronco da região apical (SCAPs) podem sobreviver à infecção, repovoando de células ainda e influenciando as existentes da bainha radicular de Hertwig, com células similares aos odontoblastos. E para que isso ocorra, o sangramento apical provocado no espaço pulpar é uma fonte de células tronco segundo Juliana Y. Nagata *et al.* (2014)

Letícia de Araújo *et al.* (2022) demonstrou que entre PRF e coágulo sanguíneo (BC) teve uma significância no comprimento radicular, no qual o PRF (8,19%), após um período de 12 meses, comparado ao BC (3,93%). Posteriormente, um acompanhamento de 49 meses foi realizado e não foram observadas diferenças significativas entre PRF e BC, tanto no aumento do comprimento radicular quanto na espessura da dentina. E por meio de uma tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi avaliado o comprimento da raiz quando comparado PRP e BC, sendo PRP um aumento considerável.

Infelizmente, não tiveram estudos em comparação à espessura da parede dentinária como os citados anteriormente; ElSheshtawy, A. S *et al.* (2020) aponta que não há diferenças em coágulo sanguíneo e PRP exceto para alongamento da raiz onde o PRP tem mais resultados. Em contrapartida, Swati Markandey *et al.* (2022) observaram em um estudo histopatológico que o tecido do canal radicular formado e mineralizado não parecia ter bom rendimento.

Sendo candidatas promissoras e tentadoras, as células tronco vêm sendo reconhecidas e mais abordadas em estudos recentes, como um meio mais acessível, mas não tão simples quanto se pensa; a coleta da medula óssea para extração das células tronco exige profissionais aptos para tal procedimento executante. Em compensação, o potencial de diferenciação odontogênica das células-tronco dentárias é o que vai garantir que o tecido pulpar regenerado adquira a capacidade de formação de dentina. A descoberta de células-tronco dentárias promove a possibilidade da ativação de células-tronco autógenas ou por transplante de células-tronco exógenas (Liang, C. *et al.* 2021).

Ao contrário das células tronco (MSCs) isoladas da medula óssea, Kwack KH *et al* (2022) expôs que as MSCs isoladas de tecidos dentais são mais acessíveis porque podem ser isoladas de dentes do siso ou dentes saudáveis que foram extraídos para fins ortodônticos. Mas não somente dessa forma, abordaram também algo que tem aparecido em estudos recentemente, com células tronco de dentes humanos decíduos esfoliados como uma fonte para regeneração óssea e que podem ser preservadas.

Piglionico, S.S *et al.* (2023) constataram que para encontrar condições de cultura é necessário preservar a função do tecido pulpar. Para estudar a função fisiológica dos odontoblastos e descrever a homeostase da polpa dentária e o comportamento celular, foram usadas fatias grossas de dentes humanos perfurados assim que extraídos de 3 dias a 1 mês. E apresentaram aspectos de cicatrização, como proliferação celular e neovascularização. Porém pode ocorrer uma alteração no metabolismo celular pela ausência de oxigênio na polpa dentária, pois o oxigênio entra somente pelo forame apical e que inviabiliza quando extraído.

Li Z *et al.* (2022) confirmou que as células apoptóticas tem papel importante na promoção do reparo e regeneração do tecido podendo liberar uma variedade de substâncias que regulam a homeostase do corpo, incluindo metabólitos e vesículas extracelulares. Os autores observaram que a revascularização de tecidos isquêmicos-hipóxicos continua sendo uma necessidade não atendida nos protocolos clínicos. A angiogênese causa a eclosão de vasos a partir de vasos já preexistentes. Atraídos por sinais proangiogênicos, as células endoteliais migram para formar vasos sanguíneos. Os autores forneceram uma abordagem promissora para restaurar tecido pulpar perdido com base em células-tronco da polpa decídua humana agregada e vesículas apoptóticas, melhorando a revascularização precoce e estabelecendo a base para os papéis reparo e regeneração dos tecidos.

Huang X *et al* (2021) descreveu que o transplante de células tronco exógeno regenerou a polpa dentária, mostrando em exame histológico que integram estruturas que possuem odontoblastos, tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e tecido nervoso. E que as células tronco da papila apical têm alto potencial, sendo mais propensas a se diferenciar em odontoblastos. Foi comprovado pelos autores que os sinais dos microambientes da matriz

extracelular (ECM) afetam significativamente a migração, proliferação e diferenciação das células-tronco. Descobriram que a implantação de agregados SHED (Células-tronco de dentes esfoliados humanos) induziu a regeneração do tecido pulpar funcional com vasos sanguíneos e nervos sensoriais em dentes permanentes imaturos com necrose pulpar após traumatismo dentário. Com isso, foi levantado a hipótese de que pode ser possível que o transplante de agregados celulares em canais radiculares tratados simulando o microambiente do desenvolvimento do complexo polpa-dentina e iniciando esse processo de maturação. Com um mesmo propósito, foi confirmado que os agregados SCAP (células-tronco da papila apical) implantados em camundongos imunodeficientes com fragmentos de matriz de dentina tratados por humanos, o espaço radicular foi encontrado completamente preenchido com tecido semelhante à polpa dentária com vascularização bem-organizada e uma camada contínua de tecido semelhante à dentina.

Guo, H *et al.* (2020) demonstraram que os agregados SHED (células tronco de dentes decíduos esfoliados humanos) após 3 meses de implantação, com a análise histológica mostraram que todo o tecido da polpa dentária estava regenerado, contendo uma camada odontoblasto e vasos sanguíneos. A polpa regenerada apresentou estrutura tecidual semelhante à polpa normal. Foi verificado primeiramente que o SHED xenógeno tinha a capacidade de regenerar o tecido pulpar do hospedeiro *in vivo*.

Siddiqui, Z *et al.* (2021) demonstraram que os hidrogéis injetáveis que podem ser montados para se adaptarem aos defeitos dos tecidos *in vivo* podem aumentar e reparar tecidos moles lesionados, os módulos de armazenamento dos materiais são especialmente adequados para facilitar a regeneração dos tecidos moles, como por exemplo a polpa dentária, medula óssea e parênquima cerebral. A revascularização pulpar requer um novo crescimento microvascular definido dentro da câmara da raiz do dente após a extirpação da polpa inflamada e essa técnica empregada demonstrou ser útil no tratamento de crianças após lesão traumática e alguns casos de lesões de tecido moles. Não exibiu qualquer citotoxicidade, promovendo o desenvolvimento da vasculatura. Dentes excessivamente instrumentados resultam em coágulos sanguíneos (estrutura de fibrina) que são reabsorvidos e permitem infiltração tecidual. Tecidos periapicais incluindo células

sobreviventes da papila apical e células do ligamento periodontal podem proliferar no espaço pulpar posteriormente. Uma opção para quem não tem tempo para esperar pela expansão de células troncos autólogas ou quem não pode pagar pelos tratamentos de transplantes caros, porém além de seu baixo custo da síntese deste material implica em aplicações clínicas mais de certo ponto, o material foi eficiente em animais de grande porte. Sendo um material do hidrogel é semelhante à polpa dentária e em modelo de pulpectomia facilita excelente biointegração e regeneração de tecidos moles. Os hidrogéis prometem ser um ótimo complemento para engenharia de tecidos como biomateriais acelulares funcionais.

CONCLUSÃO

Pelos artigos mencionados na presente revisão de literatura, pode se concluir que é uma técnica promissora que vem com muitos artefatos, protocolos e pesquisas sólidas, baseado em melhorias da revascularização pulpar com o objetivo de facilitar ou promover o desenvolvimento radicular.

Outros protocolos são necessários para desenvolvimento da regeneração de tecidos em situações de revascularização com necrose pulpar, principalmente condições clínicas que simulem ou atestem espessamento radiográfico ou tomográfico da raiz, alongamento e sensibilidade da polpa, demonstrando ser um tecido de neoformação semelhante à polpa dentária necessitando de mais estudos que comprovem à sua eficiência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anitua, E., Troya, M., & Zalduendo, M. (2018). *Progress in the use of dental pulp stem cells in regenerative medicine*. *Cytotherapy*, 20(4), 479–498. doi:10.1016/j.jcyt.2017.12.01

Arslan, H., Ahmed, H. M. A., Şahin, Y., Doğanay Yıldız, E., Gündoğdu, E. C., Güven, Y., & Khalilov, R. (2019). *Regenerative Endodontic Procedures in Necrotic Mature Teeth with Periapical Radiolucencies: A Preliminary Randomized Clinical Study*. *Journal of Endodontics*. doi:10.1016/j.joen.2019.04.005.

Araújo, L. de, Goulart, T. S., Gil, A. C. K., Schuldt, D. P. V., Coelho, B. S., Figueiredo, D. de R., Garcia, L. da F. R., & Almeida, J. de .. (2022). *Do alternative scaffolds used in regenerative endodontics promote better root development than that achieved with blood clots?*. *Brazilian Dental Journal*, 33(2), 22–32. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202204746>

Ding, R. Y., Cheung, G. S., Chen, J., Yin, X. Z., Wang, Q. Q., & Zhang, C. F. (2009). *Pulp Revascularization of Immature Teeth With Apical Periodontitis: A Clinical Study*. *Journal of Endodontics*, 35(5), 745–749. doi:10.1016/j.joen.2009.02.009

Dissanayaka, W. L., & Zhang, C. (2017). *The Role of Vasculature Engineering in Dental Pulp Regeneration*. *Journal of Endodontics*, 43(9), S102–S106. doi:10.1016/j.joen.2017.09.003

ElSheshtawy, A. S., Nazzal, H., El Shahawy, O. I., El Baz, A. A., Ismail, S. M., Kang, J., & Ezzat, K. M. (2020). *The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalisation endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and Cone Beam Computed Tomography: A randomised controlled trial*. *International Endodontic Journal*. doi:10.1111/iej.13303

Guo, H., Zhao, W., Liu, A., Wu, M., Shuai, Y., Li, B., ... Jin, Y. (2020). *SHED promote angiogenesis in stem cell-mediated dental pulp regeneration. Biochemical and Biophysical Research Communications*, 529(4), 1158–1164. doi:10.1016/j.bbrc.2020.06.151

Huang, G. T.-J., Liu, J., Zhu, X., Yu, Z., Li, D., Chen, C.-A., & Azim, A. A. (2020). *Pulp/Dentin Regeneration: It Should Be Complicated. Journal of Endodontics*, 46(9), S128–S134. doi:10.1016/j.joen.2020.06.020

Huang X, Li Z, Liu A, Liu X, Guo H, Wu M, Yang X, Han B and Xuan K (2021) *Microenvironment Influences Odontogenic Mesenchymal Stem Cells Mediated Dental Pulp Regeneration. Front. Physiol.* 12:656588. doi: 10.3389/fphys.2021.656588

Kwack KH and Lee H-W (2022) *Clinical Potential of Dental Pulp Stem Cells in Pulp Regeneration: Current Endodontic Progress and Future Perspectives. Front. Cell Dev. Biol.* 10:857066. doi: 10.3389/fcell.2022.857066

Li Z, Wu M, Liu S, Liu X, Huan Y, Ye Q, Yang X, Guo H, Liu A, Huang X, Yang X, Ding F, Xu H, Zhou J, Liu P, Liu S, Jin Y, Xuan K. *Apoptotic vesicles activate autophagy in recipient cells to induce angiogenesis and dental pulp regeneration. Mol Ther.* 2022 Oct 5;30(10):3193-3208. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.05.006. Epub 2022 May 10. PMID: 35538661; PMCID: PMC9552912.

Liang, C., Liao, L., & Tian, W. (2021). *Stem Cell-based Dental Pulp Regeneration: Insights From Signaling Pathways. Stem Cell Reviews and Reports*, 17(4), 1251–1263. doi:10.1007/s12015-020-10117-3

Markandey S, Das Adhikari H. *Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin–mediated regenerative endodontic procedures in teeth with periapical pathology: a CBCT study. Restor Dent Endod.* 2022 Oct;47(4):e41. <https://doi.org/10.5395/rde.2022.47.e41>

Murray, PE (2023) *Revisão das orientações para a seleção de endodontia regenerativa, apexogênese, apicificação, pulpotomia e outros tratamentos endodônticos para dentes permanentes imaturos*. Revista Internacional de Endodontia, 56 (Suplemento 2), 188–199.

Nagata, J. Y., Soares, A. J., Souza-Filho, F. J., Zaia, A. A., Ferraz, C. C. R., Almeida, J. F. A., & Gomes, B. P. F. A. (2014). *Microbial Evaluation of Traumatized Teeth Treated with Triple Antibiotic Paste or Calcium Hydroxide with 2% Chlorhexidine Gel in Pulp Revascularization*. Journal of Endodontics, 40(6), 778–783. doi:10.1016/j.joen.2014.01.038

Piglionico, S.S., Pons, C., Romieu, O. et al. In vitro, ex vivo, and in vivo models for dental pulp regeneration. *J Mater Sci: Mater Med* **34**, 15 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10856-023-06718-2>

Schmalz, G., Widbiller, M., & Galler, K. M. (2020). *Clinical Perspectives of Pulp Regeneration*. Journal of Endodontics, 46(9), S161–S174. doi:10.1016/j.joen.2020.06.037

Siddiqui, Z., Sarkar, B., Kim, K.-K., Kadincesme, N., Paul, R., Kumar, A., ... Kumar, V. A. (2021). *Angiogenic hydrogels for dental pulp revascularization*. Acta Biomaterialia, 126, 109–118. doi:10.1016/j.actbio.2021.03.001

Taweewattanapaisan, P., Jantararat, J., Ounjai, P., & Janebodin, K. (2019). *The Effects of EDTA on Blood Clot in Regenerative Endodontic Procedures*. Journal of Endodontics, 45(3), 281–286. doi:10.1016/j.joen.2018.10.010

Ulusoy, A. T., Turedi, I., Cimen, M., & Cehreli, Z. C. (2019). *Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial*. Journal of Endodontics. doi:10.1016/j.joen.2019.02.002

WINDLEYIII, W., TEIXEIRA, F., LEVIN, L., SIGURDSSON, A., & TROPE, M. (2005). *Disinfection of Immature Teeth with a Triple Antibiotic Paste*. *Journal of Endodontics*, 31(6), 439–443. doi:10.1097/01.don.0000148143.80283.

Xiong, H., & Chen, K. (2021). *Multipotent stem cells from apical pulp of human deciduous teeth with immature apex*. *Tissue and Cell*, 71, 101556. doi:10.1016/j.tice.2021.101556

Zaky, Samer & Shehabeldin, Mostafa & Ray, Herbert & Sfeir, Charles. (2021). *The role of inflammation modulation in dental pulp regeneration*. *European Cells and Materials*. 41. 184-193. 10.22203/eCM.v041a13.

Zhou, R., Wang, Y., Chen, Y., Chen, S., Lyu, H., Cai, Z., & Huang, X. (2017). *Radiographic, Histologic, and Biomechanical Evaluation of Combined Application of Platelet-rich Fibrin with Blood Clot in Regenerative Endodontics*. *Journal of Endodontics*, 43(12), 2034–2040. doi:10.1016/j.joen.2017.07.021