

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM ENDODONTIA

GABRIELA BÜLOW MARTINS

MEDICAÇÃO INTRACANAL NA REVASCULARIZAÇÃO PULPAR: UMA REVISÃO  
DE LITERATURA

Porto Alegre

2015

GABRIELA BÜLOW MARTINS

MEDICAÇÃO INTRACANAL NA REVASCULARIZAÇÃO PULPAR: UMA REVISÃO  
DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Especialização em Endodontia, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Endodontia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Renata Grazziotin Soares

Porto Alegre

2015

### **CIP- Catalogação na Publicação**

Martins, Gabriela Bülow

Medicação intracanal na revascularização pulpar : uma revisão de literatura / Gabriela Bülow Martins. – 2015.

40 f. : il.

Trabalho de Conclusão (Especialização) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Especialização em Endodontia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

Orientadora: Renata Grazziotin Soares

1. Polpa dentária. 2. Revascularização pulpar. 3. Protocolos. 4. Desinfecção. 5. Hidróxido de cálcio. 6. Clorexidina. I. Soares, Renata Grazziotin. II. Título.

Elaborada por Ida Rossi - CRB-10/771

## AGRADECIMENTOS

**A Deus**, agradeço sinceramente por iluminar meus caminhos e decisões e me dar forças para superar obstáculos e alcançar objetivos.

**Aos meus pais**, Fulvio e Sandra, por serem meus maiores exemplos de vida. Agradeço pelo verdadeiro e intenso amor. Em todos os momentos de dificuldade estiveram presentes com carinho, companheirismo e apoio, não permitindo que eu desistisse.

**A minha família**, que sempre foi alicerce para meus princípios.

**Ao meu querido** Vinicius, pela amizade e apoio, sempre me incentivando a crescer e acreditar em meu potencial.

**A minha professora, orientadora e amiga**, Renata Grazziotin Soares, pelo conhecimento compartilhado, pela dedicação, atenção e carinho demonstrados na realização desse trabalho. Mesmo à distância mostrou-se grandemente presente.

**Aos meus colegas de especialização**, pela parceria e carinho. Essa turma preciosa levarei sempre no coração.

**À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e toda a equipe de especialização em Endodontia**, por terem me acolhido com tanto carinho nestes dois anos de grande aprendizado.

“Só cai quem caminha. Da mesma forma que só acerta quem tenta, só vence quem luta e só chega ao final quem começa”.

## RESUMO

MARTINS, Gabriela Bülow. **Medicação intracanal na revascularização pulpar: uma revisão de literatura.** 2015. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Endodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

A necrose pulpar em dentes imaturos (rizogênese incompleta) representa um grande prejuízo para o paciente, causando dor, dificuldades mastigatórias, fraturas, comprometimento estético e desordens psicológicas. Além do prejuízo para o paciente, as dificuldades inerentes ao manejo dos dentes imaturos por meio da terapia de apicificação, têm levado os pesquisadores a focar em uma terapia alternativa: a revascularização pulpar. Considerando que a revascularização é uma nova abordagem para tratamento de dentes imaturos necrosados, e que os profissionais deveriam embasar suas decisões clínicas em evidências científicas da literatura atual, este presente trabalho compilou e reportou os estudos disponíveis sobre os tipos de medicação intracanal utilizados na terapia da revascularização pulpar. Após coleta de dados, observou-se que, recentemente, pesquisadores têm conseguido obter adequados resultados provenientes da terapia de revascularização pulpar, mesmo modificando a técnica inicialmente proposta, a qual recomenda uma pasta antibiótica tripla (metronidazol, ciprofloxacina e minociclina) como medicação intracanal. A literatura reporta que mais importante que a escolha da medicação é a possibilidade de sanificação do canal, que pode ser conseguida a partir da irrigação, mesmo quando a terapia de revascularização é realizada em apenas uma sessão.

**Palavras chave:** Polpa dentária. Revascularização. Revascularização pulpar. Protocolos. Desinfecção. Medicação intracanal. Pasta antibiótica tripla. Hidróxido de cálcio. Clorexidina.

## ABSTRACT

MARTINS, Gabriela Bülow. **Intracanal medications used for the pulp revascularization therapy: a literature review.** 2015. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Endodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015

The pulp necrosis in immature teeth (incomplete rhizogenesis) represents a great harm for the patient, causing pain, chewing difficulties, fractures, esthetic involvement and psychological disorders. Besides the harm to the patient, the difficulties inherent in the management of immature teeth through apicification therapy have led researchers to focus on an alternative therapy: the pulp revascularization. Whereas revascularization is a new approach for treating necrotic immature teeth and that professionals should base their clinical decisions on scientific evidence from current literature, this study is a compilation of the available studies about types of intracanal medication used in the pulp revascularization therapy. After data collection, it was observed that recently researchers have been able to obtain adequate results from pulp revascularization therapy, even modifying the technique originally proposed, which recommends a triple antibiotic paste (metronidazole, ciprofloxacin and minocycline) as intracanal medication. The literature states that more important than the choice of medication is the possibility to sanitize the canal, which can be achieved from the irrigation, even when revascularization therapy is performed in a single session.

**Keywords:** Dental pulp. Revascularization. Pulp revascularization. Protocols. Disinfection. Intracanal medication. Triple antibiotic paste. Calcium hydroxide. Chlorhexidine.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>08</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>12</b>
3.1 Pasta antibiótica tripla .....	13
3.2 Pasta antibiótica dupla .....	24
3.3 Pasta antibiótica tripla modificada.....	25
3.4 Formocresol.....	26
3.5 Hidróxido de cálcio / Hidróxido de cálcio associado à clorexidina.....	27
3.6 Revascularização em sessão única sem o uso de medicação Intracanal.....	31
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>35</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A interrupção do desenvolvimento radicular de dentes permanentes é resultante da necrose pulpar; a qual, muitas vezes, é consequência de uma injúria traumática (DEBELIAN et al., 2010). A maturação radicular dos incisivos superiores ocorre de 3 a 4 anos após a erupção dentária, por volta de 9 a 10 anos de idade. Quando o dente sofre necrose neste período específico, a rizogênese pode ser interrompida (ANDREASEN E ANDREASEN, 2001). Nos casos em que não é realizado tratamento, o paciente pode passar um longo tempo da vida com a polpa necrosada sem diagnóstico.

O tratamento de dentes permanentes necrosados imaturos representa um desafio para os profissionais, em virtude de vários fatores relacionados com a terapia tradicionalmente utilizada, a terapia de apicificação (RAFTER, 2005). A apicificação convencional se caracteriza por trocas de medicação intracanal de hidróxido de cálcio objetivando a formação de uma barreira mineralizada apical para possibilitar a obturação do canal (AAE, 2003); evento que pode levar um longo período. A literatura reporta diferentes períodos de tempo para formação de barreira: 8 a 14 meses (SILVA, 2005), 18 meses (LOPES et al., 2010), 3 a 24 meses ou mais (SAUNDERS E SAUNDERS, 1994; ABBOTT, 1998). As múltiplas consultas exigidas para renovação da medicação intracanal (SHEEHY E ROBERTS, 1997; ABBOTT, 1998; SILVA, 2005; LOPES et al., 2010) levam o paciente à fadiga e, conseqüentemente, resultam em pobre adesão ao tratamento. Além disso, a literatura relata a imprevisibilidade do fechamento apical (RAFTER, 2005); ou seja, a barreira mineralizada induzida por hidróxido de cálcio é porosa e desorganizada (SHABAHANG et al., 1999; HAM et al., 2005), sendo suscetível à infiltração. Ainda, a possibilidade de fratura cervical, advinda, tanto das delgadas paredes do canal radicular (CVEK, 1992), como das alterações nas propriedades mecânicas da dentina, as quais são observadas após exposições prolongadas ao hidróxido de cálcio (ANDREASEN et al., 2002), também são fatores que causam preocupação durante e após o tratamento (TROPE, 2006).

Recentemente a inserção de uma barreira apical com agregado trióxido mineral (MTA) tem sido sugerida (SIMON et al., 2007; HOLDEN et al., 2008; WITHERSPOON et al., 2008; MENTE et al., 2009). Essa modificação na terapia de apicificação, apesar de reduzir significativamente o tempo de tratamento, minimizar

a possibilidade de extrusão do material obturador (WIGLER et al., 2013) e resultar em reparo favorável dos tecidos periapicais (SIMON et al., 2007; SARRIS et al., 2008; MENTE et al., 2009), ainda não é capaz de promover a continuidade do desenvolvimento radicular, nem aumento da espessura de dentina das paredes do canal (ANDREASEN et al., 2002; RAFTER, 2005). A literatura reporta uma meta-análise (CHALA et al., 2011) e alguns estudos clínicos mostrando que a terapia de apicificação com MTA é adequada para tratamento de dentes permanentes necrosados imaturos. Apesar disso, estes estudos são na maioria relatos e séries de casos e concentram-se na investigação radiográfica, como por exemplo, tempo para formação de barreira apical de tecido duro e reparo de lesão periapical (BALLESIO et al., 2006; PRADHAN et al., 2006). Em contrapartida, um estudo retrospectivo (JEERUPHAN et al., 2012) levou em consideração fatores que realmente importam para o paciente, i.e., manutenção do dente (retenção do dente no arco, não havendo fratura) e sucesso do tratamento (avaliação clínica, considerando critérios objetivos e subjetivos, bem como, avaliação radiográfica do reparo de lesão periapical). Os autores reportam um índice de 22,7% de resultados insatisfatórios, tanto para manutenção dentária (dentes que fraturaram durante o tempo de acompanhamento), como para a avaliação de sucesso/insucesso (lesão periapical aumentou ou persistiu, ou o paciente apresentava sintomatologia).

Assim, considerando todos os inconvenientes das terapias de apicificação para o manejo de dentes permanentes imaturos necrosados com periodontite apical, pesquisadores têm focado em uma terapia alternativa, que tem ganhado cada vez mais destaque na literatura: a terapia de revascularização.

A revascularização pulpar, reportada inicialmente por Rule e Winter (1966), Iwaya et al. (2001) e Banchs e Trope (2004), envolve a desinfecção do canal radicular com copiosa irrigação com hipoclorito de sódio (NaOCl) e utilização de uma pasta antibiótica tripla (ciprofloxacina, metronidazol e minociclina) como medicação intracanal (HOSHINO et al., 1996). Em uma segunda consulta, sangramento apical deve ser induzido no canal radicular para que se consiga a posterior formação de um coágulo sanguíneo. É sugerido que o coágulo sanguíneo atue como uma matriz para a migração de células progenitoras dentro do canal (BANCHS E TROPE, 2004). Por fim, a porção cervical do canal é selada com MTA e o dente é restaurado de forma definitiva.

Desde a publicação da técnica de revascularização pulpar diversos relatos de

casos e estudos avaliando, principalmente, os resultados radiográficos da terapia [observados aos 21 meses, em média, pós-terapia (JEERUPHAN et al., 2012); aos 24 meses (BANCHS E TROPE, 2004); e entre 30 e 36 meses (IWAYA et al., 2001; BOSE et al., 2009)] têm demonstrado o potencial regenerativo deste protocolo de tratamento, o qual é evidenciado pela continuidade do desenvolvimento radicular, aumento da espessura das paredes dentinárias do canal e fechamento apical (CHUEH E HUANG, 2006; COTTI et al., 2008; JUNG et al., 2008; BOSE et al., 2009; CHUEH et al., 2009; DING et al., 2009; WIGLER et al., 2013).

É interessante notar que, recentemente, pesquisadores têm conseguido obter adequados resultados provenientes da terapia de revascularização pulpar, mesmo modificando a técnica inicialmente proposta por Hoshino et al., (1996), no que concerne à utilização da medicação intracanal (NAGATA et al., 2014a, NAGATA et al., 2014b). A utilização de diferentes tipos de medicação intracanal previamente à indução da formação de coágulo sanguíneo é suportada pelo conhecimento de que o sucesso da terapia depende da eliminação microbiana do canal radicular, em virtude de que o reparo apical ocorrerá apenas na ausência de tecido infectado.

O objetivo deste trabalho foi identificar e explorar os estudos que abordam medicação intracanal prévia à indução do coágulo sanguíneo na terapia de revascularização pulpar disponíveis nas bases de dados Scielo, Scopus e PubMed/MEDLINE, levando em consideração alguns fatores tais como: o delineamento do estudo (laboratorial *in vitro*, estudo em animais ou estudo clínico/pacientes), ano de publicação, medicação intracanal utilizada, e as principais conclusões do estudo.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por ser uma revisão narrativa da literatura. A estratégia de busca dos artigos na literatura foi realizada da seguinte maneira: pesquisa nas bases de dados: Scielo, Scopus e PubMed/MEDLINE, além de busca manual nas referências de artigos já publicados e pesquisa no Google Scholar. Como palavras-chave utilizou-se uma combinação das seguintes palavras nos idiomas português e inglês: *“dental pulp”, “revascularization”, “pulp revascularization”, “protocols”, “disinfection”, “intracanal medication”, “triple antibiotic paste”, “calcium hydroxide”, “chlorhexidine”*.

Os artigos foram coletados por um avaliador independente que considerou sua relevância no que concerne aos tópicos principais que foram abordados pelo presente estudo: delineamento do estudo, ano de publicação, tipo de medicação intracanal utilizada na terapia de revascularização e principais conclusões do artigo.

Os resultados foram reportados na forma descritiva, ou seja, no formato de texto, conforme uma revisão narrativa tradicional da literatura, que se encontra a seguir.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura mostra que a maioria dos estudos que utiliza a terapia de revascularização pulpar para tratamento de dentes necrosados imaturos faz o uso de uma pasta antibiótica tripla na desinfecção intracanal (SATO et al., 1996; HOSHINO et al., 1996; BANCHS E TROPE, 2004; PETRINO et al., 2010; LOVELACE et al., 2011; MILLER et al., 2012). Esta combinação de medicamentos tem se mostrado altamente eficaz contra a maioria das bactérias comumente encontradas na infecção endodôntica, tanto em estudos *in vitro* (HOSHINO et al., 1996; SATO et al., 1996), como estudos *in vivo* (BANCHS E TROPE, 2004; WINDLEY et al., 2005; JUNG et al., 2008; REYNOLDS et al., 2009; KIM et al., 2010).

A pasta antibiótica tripla é confeccionada a partir de uma mistura em iguais proporções de metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. Em um estudo *in vitro* realizado por Santiago et al., (2013), diferentes pastas antimicrobianas foram testadas quanto a sua eficácia bactericida sobre *Enterococcus faecalis*. As pastas testadas incluem a pasta antibiótica tripla (metronidazol, ciprofloxacina, minociclina), pasta antibiótica dupla (metronidazol e ciprofloxacina), pasta de ciprofloxacina, pasta de amoxicilina, pasta de hidróxido de cálcio e solução salina (grupo controle). Todas as pastas foram produzidas a partir da mistura em semelhantes proporções do pó presente nas cápsulas dos fármacos, bem como a partir do esmagamento dos comprimidos disponíveis. Na confecção da pasta antibiótica tripla foi utilizado ciprofloxacina 500 mg, metronidazol 400 mg e minociclina 100 mg, e o pó dos antibióticos foi misturado e manipulado com soro fisiológico. A pasta que apresentou maior efeito antimicrobiano inicial foi a pasta de amoxicilina. As pastas antibióticas dupla e tripla apresentaram um efeito antimicrobiano inicial menor que a amoxicilina, porém 2 semanas depois o efeito das três pastas se equivaleram. Já a pasta de hidróxido de cálcio teve um efeito antimicrobiano inicial discreto, desaparecendo após o terceiro dia de atuação.

Alguns pesquisadores têm sugerido outras alternativas de medicação intracanal nos casos de revascularização, diferentes da pasta antibiótica tripla tradicional. Banchs e Trope (2004) reportam que, o mais importante é a obtenção da sanificação do sistema de canais previamente à formação do coágulo sanguíneo.

Tendo em vista as diferentes medicações intracanal utilizadas com ênfase ao combate microbiano no tratamento de revascularização pulpar, seguem alguns estudos e relatos de casos referentes a cada medicamento apresentado.

### **3. 1 Pasta antibiótica tripla**

Uma vez que a infecção do sistema de canais radiculares é considerada polimicrobiana, Hoshino et al., (1996) foram os primeiros autores a sugerirem a utilização da tradicional pasta antibiótica tripla contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. Através de um estudo em laboratório, os autores testaram a eficácia antibacteriana de medicamentos combinados entre si contra bactérias de dentina infectada, polpa infectada e lesões periapicais. Foi avaliado o uso de metronidazol, ciprofloxacina e minociclina associados ou não entre si e com ou sem adição de rifampicina. Isoladamente, nenhuma das drogas resultou em completa eliminação bacteriana. Entretanto, quando em combinação, propiciaram adequada desinfecção. O metronidazol, a minociclina e a ciprofloxacina associados foram capazes de diminuir consideravelmente a contagem bacteriana, bem como quando a estes três fármacos foi adicionada a rifampicina.

A eficácia bactericida desta mistura de antibióticos na desinfecção de canais radiculares está presente em inúmeros estudos. Sabe-se que o metronidazol tem um amplo espectro de ação bactericida contra anaeróbios obrigatórios da cavidade oral (INGHAM et al., 1975), mesmo quando estes são isolados de polpas necróticas infectadas (SUNDQVIST, 1976). Contudo, o metronidazol sozinho, até mesmo em concentrações mais altas, não é capaz de eliminar todas as bactérias presentes na infecção endodôntica (HOSHINO, 1990), sendo a sua associação com outros medicamentos necessária para esterilizar a dentina radicular infectada. A mistura de antibióticos incluindo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina tem mostrado melhor capacidade de esterilizar a dentina radicular.

Sato et al., (1996) confirmaram, através de estudo *in situ*, que a combinação destes antibióticos tem capacidade de debelar bactérias localizadas nas camadas mais profundas da dentina infectada de dentes com polpa necrótica. Coroas de dentes extraídos foram removidas e a medicação contendo ciprofloxacina, metronidazol e minociclina foi aplicada no interior dos canais radiculares, após estes terem recebido previamente ativação ultrassônica com ácido etileno

diaminotetracético (EDTA). Uma suspensão bacteriana com *Escherichia coli* foi aplicada em cavidades produzidas paralelamente aos canais radiculares de 9 dentes unirradiculares. Nos tempos de 0, 5, 24 e 48 horas, as bactérias foram recuperadas por lavagem destas cavidades com solução estéril. A contagem de bactérias obtidas foi inversamente proporcional ao tempo de aplicação do medicamento. Em 48 horas após a aplicação da pasta antibiótica, nenhuma bactéria foi recuperada. Ainda no mesmo estudo, 12 dentes recém extraídos com dentina radicular infectada receberam a mesma medicação intracanal. Vinte e quatro horas depois, nenhuma bactéria foi recuperada da dentina das paredes dos canais radiculares, exceto em um dos casos.

Com a eficácia antibacteriana comprovada através de grandes estudos, a clássica pasta antibiótica tripla passou a ser utilizada intensamente como medicação intracanal na desinfecção de dentes permanentes imaturos que receberiam o tratamento de revascularização pulpar.

Banchs e Trope (2004) relataram um caso clínico de segundo pré-molar imaturo inferior com sinais clínicos e radiográficos de lesão periapical e presença de fístula. O canal radicular foi desinfectado sem instrumentação mecânica, apenas com o uso de irrigação abundante com NaOCl 5,25%, clorexidina 0,12% e uso de medicação intracanal contendo a mistura de antibióticos ciprofloxacina, minociclina e metronidazol. O protocolo de revascularização foi seguido, com indução de sangramento e formação de coágulo sanguíneo. O dente foi selado com MTA e restaurado com resina composta, e o acompanhamento do caso clínico foi realizado até 2 anos após o procedimento. Em todas as consultas de retorno o paciente apresentou-se assintomático e com ausência de trajeto fistuloso. O exame radiográfico detectou resolução da radiolusência periapical e término da formação radicular com fechamento apical e espessamento das paredes dentinárias.

Windley et al., (2005) realizaram um estudo incluindo dentes imaturos de cães com periodontite apical. A amostra foi dividida em 3 grupos: S1, S2 e S3. No grupo S1 foi realizada coleta microbiológica de canais radiculares que não receberam irrigação com NaOCl 1,25%, no S2 a coleta foi feita em canais que receberam irrigação com NaOCl 1,25% e no S3 os canais receberam medicação com pasta antibiótica tripla contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. A pasta antibiótica permaneceu por 2 semanas no interior dos canais radiculares. Os resultados evidenciaram 100% da amostra contendo presença de bactérias nos

canais que não receberam a irrigação com NaOCl (S1) e 10% da amostra livre de bactérias nos canais que receberam a devida irrigação (S2). O grupo que recebeu a medicação antibiótica tripla (S3) apresentou 70% da amostra livre de bactérias, o que ratifica a eficácia da mistura metronidazol, ciprofloxacina e minociclina na desinfecção de canais radiculares em dentes com rizogênese incompleta e periodontite apical.

Ainda analisando a eficácia da pasta antibiótica em dentes de animais, Thibodeau et al., (2007) realizaram um estudo com dentes de cães para avaliar a capacidade de uma solução de colágeno atuar como auxiliar na revascularização dos canais radiculares. Uma amostra contendo 60 dentes imaturos foi empregada, incluindo 12 dentes pertencentes ao grupo controle negativo e 48 dentes pertencentes a 4 grupos experimentais. Nos 48 dentes experimentais foi induzida infecção intracanal, seguida de desinfecção com irrigação com NaOCl 1,25% e pasta antibiótica tripla (metronidazol, ciprofloxacina e minociclina). Imediatamente após a aplicação da pasta antibiótica, os dentes do grupo 1 foram selados e não receberam nenhum tipo de tratamento adicional. Após 4 semanas de medicação intracanal, no grupo 2 foi realizada a revascularização pulpar com indução de formação do coágulo sanguíneo; no grupo 3 foi aplicada a solução de colágeno no espaço intracanal; e no grupo 4 foi induzida a formação do coágulo e feita a aplicação da solução de colágeno. Os resultados não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos experimentais em relação ao desaparecimento de radioluscência periapical, entretanto o grupo 4 (coágulo e colágeno) apresentou um maior espessamento de paredes radiculares quando comparado ao grupo 1 (sem tratamento adicional). Em relação ao fechamento apical, o grupo 2 apresentou resultados significativamente maiores quando comparados ao grupo 1 e houve diferença estatística limítrofe entre o grupo 3 e o grupo 1, apresentando o grupo 3 maior índice de fechamento apical.

Jung et al., (2008) conseguiram evidenciar a eficácia da pasta antibiótica tripla através de um estudo clínico maior. Reportaram uma série de casos nos quais 8 pacientes apresentaram 9 dentes permanentes com formação radicular incompleta e diagnóstico de necrose pulpar seguido de periodontite apical. Todos os dentes receberam tratamento pulpar regenerativo e dois grupos foram criados, um contendo dentes em que a presença de algum remanescente de tecido pulpar contraindicou a indução de formação de coágulo sanguíneo no interior do canal radicular e outro

grupo com dentes sem nenhuma presença de remanescente pulpar vital, recebendo, estes, indução para formação do coágulo sanguíneo. Para controle do processo infeccioso presente, os dentes receberam pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina, que permaneceu pelo menos uma semana no interior dos canais radiculares. O acompanhamento clínico e radiográfico variou entre 1 e 5 anos e todos os dentes apresentaram sucesso no controle bacteriano, com quadros assintomáticos, desaparecimento de trajeto fistuloso, evidência radiográfica de redução ou desaparecimento de radioluscências periapicais, bem como espessamento de paredes dentinárias, crescimento radicular em comprimento e fechamento de ápice.

Um estudo retrospectivo realizado por Bose et al., (2009) avaliou radiografias coletadas de 54 casos clínicos de regeneração endodôntica e 40 casos controles (20 de apicificação e 20 de tratamentos endodônticos não cirúrgicos). Através de um programa de imagens geométricas, as variações de angulações entre radiografias pré-operatórias e de preservação foram minimizadas, tornando possível avaliar o desenvolvimento radicular em comprimento e espessura de paredes dentinárias. O estudo provou que tratamentos endodônticos regenerativos utilizando a pasta tripla antibiótica com metronidazol, ciprofloxacina e minociclina produziram um aumento significativo no comprimento da raiz, quando comparados ao grupo controle, assim como um aumento na espessura das paredes dentinárias. O uso do hidróxido de cálcio para desinfecção dos canais radiculares em tratamentos regenerativos também garantiu bons resultados no presente estudo.

Ding et al., (2009) avaliaram a revascularização pulpar de dentes com rizogênese incompleta e periodontite apical em 12 pacientes. Utilizaram a pasta antibiótica tripla com minociclina, ciprofloxacina e metronidazol como medicação intracanal durante 1 semana. Dos 12 pacientes selecionados, 6 apresentaram dor ou falha na indução do sangramento após a desinfecção dos canais radiculares, abandonando o estudo e recebendo um tratamento de apicificação padrão, e outros 3 não compareceram a nenhuma consulta de controle. Os demais pacientes da amostra selecionada apresentaram desenvolvimento radicular completo com fechamento de ápice e resposta positiva ao teste pulpar elétrico.

Wang et al., (2010), com o objetivo de analisar histologicamente as características e a qualidade do novo tecido formado no interior dos canais radiculares de dentes necróticos e com periodontite apical de cães que receberam o

procedimento de revascularização, aplicaram a pasta antibiótica tripla para o controle da infecção presente. Com o uso desta medicação intracanal, a infecção endodôntica foi controlada com sucesso em toda amostra, garantindo adequados resultados para a revascularização pulpar.

Tendo em vista a prática progressivamente mais intensa desta modalidade de tratamento pulpar e o conseqüente uso intensivo de medicamentos no controle da infecção endodôntica presente, alguns autores passaram a preocupar-se com a resposta que estes fármacos poderiam trazer aos tecidos vivos.

Com o objetivo de avaliar a biocompatibilidade de medicamentos intracanal utilizados em procedimentos de revascularização, um estudo em animais observou a resposta dos tecidos subcutâneos de ratos à implantação de tubos de polietileno preenchidos com pasta antibiótica tripla e hidróxido de cálcio. Os resultados obtidos por Gomes-Filho et al., (2012) demonstraram que ambas medicações intracanal são capazes de produzir resposta inflamatória moderada no exame histológico de 7 a 15 dias após a aplicação. Entretanto, os autores perceberam que após 30 dias essa resposta se tornava muito suave, considerando a pasta antibiótica tripla e o hidróxido de cálcio materiais biocompatíveis aos tecidos.

Uma desvantagem ligada à aplicação da pasta antibiótica tripla diz respeito à coloração coronária provocada pela presença da minociclina, o que pode ser demonstrado em inúmeros estudos (DODD et al., 1998; CHEEK E HEYMANN, 1999; MCKENNA et al., 1999; TREDWIN et al., 2005). A minociclina é um derivado semi-sintético da tetraciclina e é eficaz contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (WINDLEY et al., 2005). É capaz de se ligar aos íons cálcio por um processo de quelação e formar um composto insolúvel que se incorpora na matriz dentária causando o manchamento (TANASE et al., 1998). Portanto, esse manchamento ocorre apenas quando a minociclina entra em contato direto com o tecido dentário.

Em 2000, Kim et al. demonstraram que Ledermix, um medicamento intracanal bastante utilizado contendo demeclociclina (derivado da tetraciclina) e acetato de triancinolona (corticosteróide), causava um maior grau de manchamento em dentes imaturos do que em dentes de adultos. Os autores provaram que derivados da tetraciclina seriam causadores de alterações de cor em coroas dentárias quando utilizados como medicação intracanal.

Preocupados com as evidências de manchamento que passavam a ser comprovadas, Reynolds et al., (2009) demonstraram em seu relato de caso que

seria possível impedir o escurecimento da coroa dentária ocasionado pelo uso da pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina no tratamento da revascularização. Segundo os autores, com o uso de um sistema adesivo recobrando a estrutura dentinária da coroa, não haveria contato direto da minociclina com o tecido dentário, impedindo a alteração de cor.

Kim et al., (2010) publicaram um relato de caso em que uma menina de 7 anos de idade apresentou alteração de cor dental após 6 semanas da colocação da pasta antibiótica tripla na tentativa de desinfecção do sistema de canais radiculares para posterior revascularização pulpar. Os autores realizaram, então, um experimento com dentes humanos extraídos para determinar qual dos antibióticos colocados na pasta era o causador da pigmentação. Os resultados apontaram para a presença da minociclina. Através de outro experimento, demonstraram, juntamente, que ao aplicar um agente adesivo na estrutura dentinária o manchamento causado pela minociclina poderia ser grandemente reduzido, porém não totalmente evitado. Isso porque a própria minociclina apresenta coloração, o que por si só um agente adesivo transparente não seria capaz de evitar.

Segundo alguns estudos, a diminuição no tempo de aplicação da pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina pode reduzir os níveis de manchamento causados pela minociclina, visto que estudos experimentais comprovam que 24 a 48h de permanência da pasta antibiótica tripla são suficientes para a desinfecção eficaz da dentina radicular (SATO et al., 1996; HOSHINO et al., 1996).

Apesar dessa desvantagem ligada ao manchamento coronário provocado pela presença da minociclina, a pasta antibiótica tripla segue sendo utilizada intensivamente pela sua grande eficácia bactericida, a qual pode ser comprovada clinicamente em inúmeros estudos.

Petrino et al., (2010) realizaram um estudo com uma série de casos nos quais 6 dentes imaturos com necrose pulpar e periodontite apical de 3 pacientes receberam como tratamento a técnica de revascularização pulpar, tendo em vista suas raízes deficientemente desenvolvidas com ápices abertos. Todos os dentes receberam irrigação, sem instrumentação mecânica, e pasta antibiótica tripla contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. A formação de coágulo sanguíneo foi induzida e os dentes selados com MTA e resina composta. Todos os 6 dentes mostraram resolução da radioluscência periapical, enquanto apenas 3 dos

dentes demonstraram continuação do desenvolvimento radicular. Dois dentes apresentaram resposta positiva ao teste de sensibilidade. Um acompanhamento adequado dos casos não pôde ser realizado devido à dificuldade nas consultas de retorno. Os autores acreditam que o uso de anestésico com vasoconstritor pode ter influenciado nos resultados obtidos, uma vez que o vasoconstritor dificulta a formação do coágulo sanguíneo. Além do mais, consideram o uso de uma matriz de colágeno muito importante para limitar a inserção do MTA, pois este quando colocado muito profundamente também pode interferir na qualidade dos resultados.

Paniagua (2010) descreveu um caso de revascularização de incisivo central imaturo com necrose pulpar e periodontite apical crônica. Após acessado o canal radicular, instrumentação mecânica não foi realizada e a infecção foi controlada com irrigação com NaOCl 5% e medicação intracanal contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. O dente foi selado com MTA e cimento de ionômero de vidro. Aos 7 meses de acompanhamento, a paciente encontrava-se assintomática e houve presença de ponte de dentina sob o MTA e espessamento das paredes dentinárias radiculares revelados no exame radiográfico.

Lovelace et al., (2011) também obtiveram sucesso em procedimentos de revascularização pulpar em dentes imaturos com periodontite apical com o uso da pasta antibiótica tripla para o controle da infecção intracanal.

Nosrat et al., (2011) demonstraram o sucesso do procedimento de revascularização em 2 casos envolvendo molares inferiores imaturos e necróticos com extensas cáries coronárias, raízes imaturas e radioluscências periapicais em pacientes de 8 e 9 anos de idade. Após serem devidamente isolados e abordados, os dentes foram irrigados com NaOCl 5,25% durante 20 minutos, seguidos de medicação intracanal com pasta antibiótica tripla contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina, a qual permaneceu por 3 semanas no interior dos canais radiculares. Quando removida a pasta, o sangramento foi induzido e um cimento enriquecido com cálcio (CEM) foi colocado diretamente sobre o coágulo. Um acompanhamento de 3, 6, 12 e 15 meses foi realizado e os dentes apresentaram-se assintomáticos e funcionais, sem sinais de infecção como fístula e sintomas como dor à percussão ou palpação. Os exames radiográficos revelaram espessamento das paredes dentinárias, maturação radicular e cicatrização óssea periapical.

Miller et al., (2012) relataram um caso clínico de um paciente de 9 anos, o qual sofreu um trauma orofacial e teve seu incisivo central superior direito avulsionado. Tendo em vista o desenvolvimento radicular incompleto e suas finas paredes dentinárias radiculares, optou-se pela reimplantação do dente seguida de protocolo de revascularização. O paciente recebeu esplintagem do elemento dentário envolvido no trauma e 3 semanas após o acidente a radiografia periapical revelava um início de reabsorção radicular. Na oitava semana após o trauma, o paciente recebeu anestesia, isolamento absoluto e o acesso coronário foi realizado. A irrigação intracanal foi feita com clorexidina 2% e EDTA 17%, o canal seco com pontas de papel absorvente estéreis e o dente recebeu medicação intracanal com pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. Após 6 semanas, o paciente retornou para realização do protocolo de revascularização e foi observado um pequeno manchamento acinzentado na cervical do dente, proveniente da minociclina presente na pasta antibiótica utilizada. Realizou-se novo acesso coronário, indução de formação do coágulo sanguíneo e o dente foi selado com MTA, seguido de restauração coronária com resina composta. Foram realizadas consultas de controle e 18 meses após o trauma o paciente apresentava-se assintomático com desenvolvimento radicular completo e ápice fechado.

Gelman e Park (2012) relataram o caso de um menino de 8 anos que recebeu tratamento de revascularização em seu incisivo central superior devido à histórico de trauma. Após a abordagem coronária, o dente foi irrigado com NaOCl 6%, não recebeu instrumentação mecânica e a pasta antibiótica tripla foi utilizada como medicação intracanal. Posteriormente, o paciente retornou e, feita a remoção da pasta antibiótica, o estímulo ao sangramento no espaço pulpar foi realizado, sendo o coágulo formado estabilizado ao nível da junção amelocementária. Diretamente sobre o coágulo foi aplicado MTA e após a presa total deste, em consulta posterior, o dente foi selado com resina composta. Aos 11 meses de acompanhamento do caso, o dente encontrava-se com cicatrização óssea na área apical e completa formação radicular.

Nosrat et al., (2012) realizaram um estudo clínico com o relato de caso de dois incisivos centrais superiores com histórico de trauma há 6 anos e presença de periodontite apical sintomática. Optou-se pela realização de procedimento de revascularização. Os dentes foram isolados com dique de borracha, abordados e receberam irrigação com NaOCl 5,25% e medicação intracanal contendo pasta

antibiótica tripla com metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. Após 4 semanas de medicação o paciente retornou, a medicação foi removida, a indução do coágulo realizada e o dente selado no terço cervical da raiz com MTA para posteriormente receber restauração de resina composta. O acompanhamento clínico e radiográfico revelou adequado controle bacteriano com cura das lesões periapicais e formação apical. Os dentes encontravam-se funcionais, porém não houve desenvolvimento radicular. Após 6 anos do procedimento, em virtude do manchamento coronário apresentado e presença de cárie, optou-se pela realização de tratamento endodôntico convencional com colocação de pino e núcleo acompanhado de coroa total. Os autores enfatizam a importância de critérios para adequada eleição dos casos suscetíveis à revascularização.

Da mesma forma, Makkar et al., (2013) relatam o caso de um rapaz de 17 anos que procurou por atendimento odontológico com histórico de trauma em um incisivo central superior há 8 anos. Com extensa lesão de cárie e sensível à percussão, ao exame radiográfico a presença de lesão periapical com ápice aberto imaturo foi constatada. Optou-se pelo protocolo de revascularização pulpar, o dente foi acessado e o canal radicular irrigado abundantemente com NaOCl 5,25% e preenchido com pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. A pasta permaneceu por 4 semanas no interior do canal radicular. Uma vez controlado o processo infeccioso e o dente assintomático, o coágulo foi induzido e o dente selado com MTA, ionômero de vidro e resina composta. Com 9 meses de acompanhamento, houve espessamento das paredes dentinárias radiculares, fechamento apical e restabelecimento da continuidade da lâmina dura.

Wang et al., (2013) confirmaram estes achados ao realizar tratamento de revascularização em dois dentes permanentes imaturos. Ambos os canais radiculares foram irrigados com NaOCl e medicados com a mesma pasta antibiótica tripla. Os dentes foram selados com MTA e resina composta. Em um acompanhamento clínico e radiográfico de 18 meses, os dentes apresentavam-se assintomáticos e com evidências radiográficas de resolução da radiolusência periapical, bem como espessamento das paredes dentinárias, fechamento apical e aumento do comprimento radicular.

Chen et al., (2013) demonstraram que o tratamento de revascularização pulpar é viável mesmo em dentes imaturos em estágio inicial de formação radicular. Uma menina de 8 anos de idade apresentou necrose pulpar e envolvimento

periapical em um pré-molar imaturo acometido por fratura. Uma drenagem hemorrágica abundante foi observada após o preparo de acesso coronário e, sem instrumentação mecânica, irrigação com NaOCl 3% e clorexidina foi realizada. Durante 4 semanas o dente permaneceu com pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina e na consulta posterior com uma lima tipo K o sangramento foi provocado. O selamento foi realizado com MTA. Em um acompanhamento clínico e radiográfico de 1, 3, 6, 9 e 12 meses, o dente apresentou-se assintomático e os sinais de resolução periapical foram visíveis, bem como espessamento das paredes dentinárias e alongamento da raiz.

Para Yang et al., (2013), *dens invaginatus* é uma rara má formação dentária de desenvolvimento que torna o tratamento endodôntico, quando necessário, bastante desafiador. Reportaram o caso de um menino com 11 anos de idade, cujo incisivo lateral apresentava a má formação, desenvolvimento radicular incompleto e periodontite periapical. O protocolo de revascularização foi adotado e o dente abordado endodonticamente. A irrigação intracanal foi realizada com NaOCl 5,25% e o sistema radicular preenchido com pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. Quatro semanas depois, o paciente apresentava-se assintomático, a invaginação foi selada com Gutta Flow e no canal principal o sangramento foi induzido. O coágulo foi então estabilizado e o dente selado com ionômero de vidro e resina composta. Acompanhamento com radiografias e tomografia foi realizado. O acompanhamento radiográfico foi realizado mensalmente e a radioluscência periapical apresentou redução progressiva. Vinte e quatro meses depois o dente encontrava-se totalmente assintomático e a tomografia computadorizada de feixe cônico revelava cura periapical, fechamento do ápice radicular e espessamento das paredes dentinárias radiculares. Mesmo nestes casos considerados de maior dificuldade no controle infeccioso devido à complexidade anatômica, a pasta antibiótica tripla desempenhou importante atuação.

Khademi et al., (2014) realizaram um estudo com dentes imaturos de cães com o objetivo de avaliar a taxa de sucesso de protocolos de revascularização envolvendo o espaço intracanal desinfectado com irrigação abundante e curativo contendo pasta antibiótica tripla para posterior indução de coágulo sanguíneo. Os dentes foram separados em dois grupos controle, positivo e negativo, e dois grupos experimentais, um contendo dentes vitais e outro contendo dentes infectados e necróticos. Os dentes infectados e necróticos receberam irrigação com

NaOCl 5,25% e pasta antibiótica contendo ciprofloxacina, metronidazol e tetraciclina; subsequentemente foi realizada indução de sangramento e formação de coágulo sanguíneo. Os dentes vitais tiveram suas polpas removidas assepticamente, receberam irrigação intracanal e a hemorragia também foi provocada. Ambos os grupos foram selados com MTA e resina composta. Após 6 meses, 70% do grupo de dentes infectados e necróticos apresentava cura e fechamento apical e 40% espessamento das paredes radiculares. Já no grupo de dentes vitais, 77% dos dentes mostraram fechamento apical e 44% paredes espessadas após 3 meses. Os autores concluíram, a partir deste estudo, que quando efetivamente desinfetados e tratados seguindo um protocolo adequado de revascularização, a resposta tecidual de dentes necróticos imaturos é similar à resposta de dentes imaturos vitais.

Raju et al., (2014) apresentaram um relato de caso de pré-molar imaturo mandibular com necrose pulpar e periodontite apical. Após acesso intracanal e irrigação abundante com NaOCl 2,5%, o dente foi medicado com pasta contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. Com o controle da infecção, houve a indução de sangramento a partir do ápice radicular para a formação do coágulo sanguíneo e este foi estabilizado e coberto com MTA, seguido de selamento com resina composta. Após o acompanhamento de 1 ano, o paciente apresentava-se assintomático. As radiografias apresentaram a resolução da lesão periapical e o espessamento das paredes dentinárias.

Akçay et al., (2014) realizaram um estudo com misturas antibióticas em dentes bovinos extraídos. Pasta antibiótica tripla com metronidazol, ciprofloxacina e minociclina, bem como pasta antibiótica tripla modificada com doxiciclina, amoxicilina e cefaclor foram testadas quanto ao manchamento dentário que produzem, assim como hidróxido de cálcio isolado e a pasta antibiótica dupla contendo metronidazol e ciprofloxacina. Os resultados apontaram a pasta antibiótica tripla contendo metronidazol e ciprofloxacina com minociclina, doxiciclina e cefaclor como causadoras de manchamento a nível coronário. Já o grupo controle (sem medicação intracanal), o hidróxido de cálcio e a pasta antibiótica dupla não foram capazes de produzir manchamento perceptível.

Com a coloração da dentina por minociclina e o grande prejuízo estético causado ao paciente, o uso de um derivado da tetraciclina tem sido proposto por alguns autores (KIM et al., 2010; PETRINO et al., 2010), bem como a eliminação da minociclina e a aplicação do metronidazol associado apenas à ciprofloxacina na

pasta antibiótica dupla (TROPE, 2010). Para Sato et al., (1996), a minociclina deve ser utilizada por tempo limitado e alguns substitutos como cefaclor e fosfomicina desempenhariam uma ótima eficácia antibiótica. Além da pigmentação dentária, outra desvantagem ligada à utilização da pasta antibiótica tripla em casos de revascularização diz respeito ao desenvolvimento de resistência microbiana e à possibilidade de desenvolvimento de hipersensibilidade no paciente (LONGMAN et al., 2000).

Como alternativa à pigmentação causada pela minociclina, outros medicamentos intracanaís também têm sido utilizados nos protocolos de revascularização, entre eles o hidróxido de cálcio (CHUEH et al., 2009), o formocresol (SHAH et al., 2008), a combinação de metronidazol e ciprofloxacina conhecida como pasta antibiótica dupla (IWAYA et al., 2001) e a combinação de metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor conhecida como pasta antibiótica tripla modificada (THIBODEAU E TROPE, 2007) entre outras associações. Estudos mostram que a combinação de amoxicilina e ácido clavulânico tem sido eficaz contra 100% das bactérias endodônticas, podendo ser uma importante alternativa de medicamento para pacientes sem história prévia de alergia medicamentosa à penicilina (BAUMGARTNER E XIA, 2003).

### **3.2 Pasta antibiótica dupla**

O primeiro relato de caso bem sucedido envolvendo a técnica de revascularização data de 2001, quando Iwaya et al. apresentaram um caso clínico de dente permanente imaturo com histórico de dor e edema em que foi realizado o protocolo de revascularização. Neste caso foi feito o uso da medicação antibiótica dupla, excluindo a minociclina. Com a utilização de irrigação com NaOCl 5%, peróxido de hidrogênio 3% e a aplicação de medicação intracanal contendo metronidazol e ciprofloxacina, a infecção endodôntica foi controlada com sucesso. Em acompanhamento de 30 meses após a realização do procedimento, o dente encontrava-se com completa formação radicular e espessamento das paredes dentinárias, bem como total desaparecimento de lesão periapical radiolúcida.

### 3.3 Pasta antibiótica tripla modificada

Sato et al., (1993) estudaram a eficácia antibacteriana de uma série de combinações de antibióticos e descobriram que a amoxicilina quando utilizada como terceiro antibiótico em substituição à minociclina na pasta antibiótica tripla apresenta um grande potencial bactericida. Entretanto, o risco inerente de sensibilização e alergia à penicilina seriam contra-indicações para o seu uso em determinados pacientes (ATHANASSIADIS et al., 2007).

Thibodeau e Trope (2007) relataram o caso de um menino de 9 anos de idade com edema compatível com um incisivo central superior direito, o qual possuía um histórico de trauma há mais ou menos 2 anos. O dente não apresentava resposta ao teste pulpar térmico com frio, embora as respostas à palpação, percussão e profundidade de sondagem estivessem todas dentro dos limites de normalidade. Optou-se pela realização de protocolo de revascularização pulpar e o acesso coronário foi realizado. Sem instrumentação mecânica, o canal radicular recebeu irrigação abundante com NaOCl 1,25%, seguido de medicação intracanal com pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor. Após 11 semanas, o paciente retornou para o término do tratamento e apresentava quadro assintomático. Foram realizados controles em 3, 6 e 9,5 meses e 1 ano após o procedimento. O paciente apresentava-se assintomático, sendo visível radiograficamente o término da formação radicular e o espessamento das paredes dentinárias com calcificação do espaço pulpar.

Thomson e Kahler (2010) confirmaram a eficácia da pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e amoxicilina, sendo esta capaz não só de evitar o manchamento dentário, como também combater com sucesso a infecção intracanal e permitir adequado processo de revascularização pulpar. Um pré-molar com abscesso periapical crônico recebeu irrigação com NaOCl e mínima instrumentação, logo após foi inserida a pasta antibiótica contendo metronidazol, ciprofloxacina e amoxicilina no interior do canal radicular. Na consulta de retorno, foi evocada a formação de um coágulo sanguíneo no canal e o dente selado com MTA, cimento de ionômero de vidro e resina composta. Como resultado, ao longo de 18 meses o dente mostrava-se isento de trajeto fistuloso, havendo resolução da periodontite apical, maturação radicular e fechamento apical.

Tawfik et al., (2013) realizaram um estudo em cães analisando o potencial regenerativo de dentes imaturos e necróticos em procedimentos de revascularização. Cento e oito dentes imaturos de cães foram infectados e divididos em 3 grupos de acordo com o período de avaliação pós-tratamento (1 semana, 3 semanas e 3 meses). Cada grupo foi subdividido em 6 subgrupos de acordo com o tratamento utilizado, incluindo: grupo controle positivo; grupo controle negativo; tampão apical com MTA; protocolo de revascularização com formação de coágulo sanguíneo; revascularização com formação de coágulo sanguíneo e uso de matriz injetável associada a fatores de crescimento; e selamento com MTA em canal vazio. O controle da infecção foi realizado com sucesso através da aplicação da pasta antibiótica tripla modificada contendo metronidazol, ciprofloxacina e doxiciclina durante 3 semanas. Controlada a infecção, o comprimento e espessura radiculares, assim como o diâmetro apical, foram analisados através de radiografias. Os autores concluíram que na ausência de procedimento de revascularização, o comprimento e espessura radiculares não mudaram com o tempo. Além disso, a matriz injetável e os fatores de crescimento não foram mais eficazes que a revascularização para promover o desenvolvimento radicular nos dentes imaturos avaliados.

### **3.4 Formocresol**

O formocresol também tem sido relatado como um medicamento de sucesso no controle da infecção intracanal. Shah et al., (2008) realizaram um estudo clínico piloto com 14 casos de dentes permanentes imaturos infectados em pacientes com idades entre 9 e 18 anos. Os dentes foram isolados com dique de borracha e a abertura coronária foi realizada. Irrigação com NaOCl 2,5% e peróxido de hidrogênio 3%, seguida da colocação de uma bolinha de algodão com formocresol no interior do canal radicular. Os dentes que drenaram exsudato purulento foram deixados abertos para eliminação de toda a secreção e, posteriormente, receberam a medicação. Após controle da infecção, o procedimento de revascularização foi iniciado, a formação do coágulo sanguíneo estabelecida e os dentes selados coronariamente com ionômero de vidro. Os dentes foram acompanhados em intervalos de 3 meses durante 3 anos e meio. Em 93% dos casos houve resolução radiográfica da radioluscência periapical. Resolução completa dos sinais e sintomas clínicos e cura das lesões periapicais foram observadas em 78% dos casos,

espessamento das paredes dentinárias radiculares em 57% dos casos e aumento do comprimento das raízes em 71% dos casos relatados.

### **3.5 Hidróxido de cálcio / Hidróxido de cálcio associado à clorexidina**

Alguns estudos provam que o hidróxido de cálcio representa mais uma alternativa de grande sucesso quando utilizado como medicação intracanal na desinfecção do sistema de canais radiculares durante o processo de revascularização pulpar (BOSE et al., 2009; CEHRELI et al., 2011).

As pesquisas envolvendo o hidróxido de cálcio no campo da Endodontia Regenerativa datam de alguns anos. Já em 1988, Saad, a partir do relato de um caso clínico de incisivo central traumatizado em um paciente de 9 anos, demonstrou o sucesso do uso do hidróxido de cálcio no tratamento endodôntico conservador. Neste caso, as trocas de hidróxido de cálcio não apenas permitiram o processo de apicificação com formação de ponte de dentina e parada apical para posterior selamento apical endodôntico, como também permitiram a apicigênese, com o término da formação radicular apical. Em 2,5 anos após a intervenção inicial, o dente apresentava-se assintomático, com ausência de lesão radiolúcida periapical e adequada formação radicular. Para alguns autores, o alto pH do hidróxido de cálcio poderia neutralizar a acidez produzida pela destruição tecidual presente, criando um ambiente favorável ao reparo (VAES, 1969; ANDREASEN E KRISTERSON, 1981), ou, ainda, estimularia a diferenciação de células progenitoras indiferenciadas da polpa exposta em odontoblastos, com subsequente deposição de matriz dentinária (ATTALLA E NOUJAIM, 1969).

Cotti et al., (2008) apresentaram um estudo comprovando a eficácia do uso do hidróxido de cálcio como medicação intracanal em casos de revascularização pulpar. O trabalho descreve o relato de caso clínico de um incisivo central permanente imaturo com total fratura da coroa, suspeita de fratura radicular e presença de fístula. Após abordagem do elemento dentário, o canal radicular recebeu irrigação em um terço do seu comprimento com NaOCl 5,25% e em seguida recebeu medicação intracanal com hidróxido de cálcio durante 15 dias. Ao retornar após este período, o dente encontrava-se assintomático e o trajeto fistuloso ausente. A medicação intracanal foi, então, removida, o sangramento estimulado e o MTA inserido sobre o coágulo formado. Após 8 meses de acompanhamento, tornou-se

evidente radiograficamente a presença de uma barreira calcificada coronária e o espessamento das paredes dentinárias radiculares, bem como o fechamento apical. Dois anos e meio após o tratamento inicial, o dente permanecia assintomático e sem reaparecimento de fístula.

Cehreli et al., (2011) fizeram uso do hidróxido de cálcio como medicação intracanal em casos de molares imaturos necróticos. Seis primeiros molares permanentes de pacientes com idades entre 8 e 11 anos receberam tratamento de revascularização. Os molares foram irrigados com NaOCl 2,5% e, em seguida, receberam medicação contendo hidróxido de cálcio colocado no terço coronário dos canais radiculares. Em sessão clínica posterior, a medicação intracanal foi removida, o sangramento foi induzido e o coágulo coberto com MTA branco. Com um acompanhamento de 10 meses, os autores comprovaram através de evidências radiográficas cura periapical em todos os molares. Os dentes encontravam-se assintomáticos, com espessamento progressivo das paredes dentinárias e continuação do desenvolvimento radicular apical.

Chen et al., (2012) relataram os diferentes tipos de respostas desenvolvidas por dentes permanentes imaturos necróticos que receberam tratamento de revascularização. Submeteram 20 dentes imaturos necróticos ao procedimento. Após isolamento absoluto e abertura coronária, os dentes foram irrigados com NaOCl 5,25% e com mínimo debridamento mecânico. O hidróxido de cálcio foi utilizado como medicação intracanal e aplicado em toda a metade coronária do canal radicular. Todos os dentes apresentaram regressão dos sinais e sintomas. Foi realizada, então, a indução do sangramento para formação do coágulo sanguíneo e os dentes selados com MTA, seguidos de resina composta. Em um acompanhamento clínico e radiográfico de 6 a 26 meses, cinco tipos de respostas do complexo dentino-pulpar foram observadas. Para alguns dentes houve aumento do espessamento das paredes do canal e formação contínua radicular; outros não houve desenvolvimento radicular significativo, ficando o ápice embotado e fechado; em outros dentes houve contínuo desenvolvimento radicular, porém o ápice seguiu aberto; outra resposta dentária mostrou calcificação severa do espaço intracanal; e para outros dentes houve a formação de uma barreira de tecido duro entre o ápice e o MTA aplicado. Todos os casos demonstraram sucesso e confirmaram a atuação do hidróxido de cálcio no controle da infecção intracanal.

Alguns autores como Banchs e Trope (2004) contraindicam o uso da pasta de hidróxido de cálcio como medicação intracanal em casos de revascularização de dentes imaturos. Acreditam que o uso deste medicamento impede a preservação do tecido pulpar remanescente no interior do canal radicular, o qual serviria de matriz para o desenvolvimento de um novo tecido, além do mais as células da bainha epitelial de Hertwig, responsáveis pela rizogênese dentária, seriam juntamente prejudicadas pelo uso do hidróxido de cálcio. Dois dos quatro casos clínicos apresentados por Chueh e Huang (2006) vão de encontro a esta afirmativa ao demonstrarem que a inserção do hidróxido de cálcio em porções mais profundas dos canais radiculares impediu a deposição de tecido duro na metade coronária destes canais.

Tendo em vista esses contrapontos, um estudo realizado por Ruparel et al. (2012) testou a influência de algumas drogas utilizadas como medicação intracanal sobre a capacidade de sobrevivência de células mesenquimais indiferenciadas presentes na papila apical e envolvidas diretamente nos processos endodônticos regenerativos. Os resultados provaram que a maioria das combinações medicamentosas utilizadas prejudica diretamente a viabilidade destas células e pode interferir no processo regenerativo. O estudo avaliou a pasta antibiótica tripla (minociclina, metronidazol e ciprofloxacina), a pasta antibiótica dupla (metronidazol e ciprofloxacina), a pasta antibiótica tripla modificada (metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor), a amoxicilina associada ao ácido clavulânico e o hidróxido de cálcio. Todos os medicamentos foram capazes de causar toxicidade às células mesenquimais indiferenciadas presentes na papila apical, proporcionalmente à concentração aplicada, exceto o hidróxido de cálcio que promoveu a sobrevivência destas células independente da sua concentração. Estes resultados vão de encontro aos achados de inúmeros estudos que provam a capacidade do hidróxido de cálcio em promover uma indução de reparo pela formação de barreira de tecido duro em terapias com polpa viva, bem como a formação de dentina reacionária quando usado como forrador cavitário em procedimentos de capeamento pulpar indireto (MURRAY et al., 2002a; MURRAY et al., 2002b; MURRAY et al., 2002c; TZIAFAS, 2004).

Com o objetivo de estabelecer uma comparação entre dois protocolos de revascularização pulpar com diferentes medicações intracanaís, Nagata et al., (2014a) realizaram um estudo com 23 incisivos superiores traumatizados com polpa

necrótica em pacientes com idade entre 7 e 17 anos. Um grupo com 12 dentes recebeu pasta antibiótica tripla contendo metronidazol, ciprofloxacina e minociclina e um grupo de 11 dentes recebeu hidróxido de cálcio e clorexidina gel 2%. Os pacientes receberam um acompanhamento de 9 a 19 meses e os resultados mostraram, em relação aos achados clínicos, que o grupo medicado com pasta antibiótica tripla apresentou significativa redução da dor espontânea, dor à percussão horizontal e palpação, enquanto que os dentes medicados com hidróxido de cálcio e clorexidina apresentaram redução maior na sensibilidade à percussão vertical. Além disso, o grupo que recebeu pasta antibiótica tripla apresentou um grande manchamento da coroa dentária relacionado à presença da minociclina. Nos exames radiográficos ambos os protocolos de tratamento apresentaram reparo periapical absoluto, com exceção de um único dente do grupo medicado com hidróxido de cálcio e clorexidina. O fechamento apical foi observado significativamente em ambos os grupos também. O aumento do comprimento radicular estava presente em 41,7% dos dentes medicados com pasta antibiótica e 27,3% do grupo medicado com hidróxido de cálcio e clorexidina. Já o espessamento das paredes dentinárias estava presente de maneira similar nos dois grupos. Para os autores, os protocolos apresentados demonstram sucesso semelhante nos casos de revascularização, a única questão que deve ser profundamente avaliada é o manchamento dentário causado pela minociclina presente na pasta antibiótica tripla.

Para Soares et al., (2013), o hidróxido de cálcio associado à clorexidina 2% é capaz de garantir resultados tão bons quanto a pasta antibiótica tripla no controle da infecção em casos de revascularização. Uma menina de 9 anos sofreu uma luxação intrusiva com fratura e exposição pulpar em seu incisivo central superior. Optou-se pela terapia de revascularização, o dente foi acessado e uma leve instrumentação mecânica foi realizada no terço cervical e médio intracanal, em seguida foi colocada a medicação intracanal contendo hidróxido de cálcio e clorexidina 2% por 21 dias. Na sessão seguinte, o coágulo sanguíneo foi estimulado e o dente selado com MTA e resina composta. Durante o período de acompanhamento foi visualizada a diminuição do espaço intracanal e o espessamento das paredes dentinárias radiculares, bem como o fechamento apical. Uma tomografia computadorizada de feixe cônico foi realizada com 2 anos de acompanhamento, comprovando o espessamento das paredes dentinárias sem fechamento do espaço intracanal. O sucesso clínico e radiográfico do caso comprovou que o uso do hidróxido de cálcio e

da clorexidina no protocolo de revascularização pode ser uma alternativa medicamentosa efetiva no controle da infecção endodôntica.

### **3.6 Revascularização em sessão única sem uso de medicação intracanal**

Apesar da maioria dos estudos demonstrarem a terapia de revascularização em mais de uma sessão, Shin et al., (2009) realizaram uma abordagem de tratamento em sessão única. Um pré-molar imaturo com diagnóstico de necrose pulpar, presença de fístula e lesão radiolúcida foi submetido a um protocolo de revascularização. Feita a anestesia e isolamento do campo operatório, a abertura coronária foi realizada e observou-se hemorragia na câmara pulpar. Ao inserir uma lima no interior do canal radicular, o paciente relatou desconforto e o diagnóstico foi alterado, tratava-se de uma polpa parcialmente necrosada. Tendo em vista que a presença de remanescente pulpar vital pode abrigar células tronco com fundamental importância na regeneração pulpar, o dente recebeu irrigação intracanal com NaOCl 6%, solução fisiológica e clorexidina 2%, sem instrumentação. Sem indução de coágulo, o canal radicular foi seco e o MTA inserido na porção coronária, seguido de selamento com resina composta. Os autores relataram que obtiveram sucesso no caso, havendo o término do desenvolvimento radicular e o espessamento das paredes dentinárias, sem o uso da pasta antibiótica tripla em sessões complementares. Concluíram que dentes com polpa parcialmente necrosada são casos bem selecionados para esse tipo de abordagem em sessão única, visto que não há necessidade de técnicas mais agressivas para debelar as bactérias presentes, tornando o uso da pasta antibiótica não essencial. Este pode ser um importante caminho para se evitar o manchamento coronário e o desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes (NOSRAT et al., 2011).

Saeki et al., (2014) apresentam um caso clínico de revascularização pulpar em uma menina de 9 anos. O dente tratava-se de um segundo pré-molar inferior direito com diagnóstico de abscesso periapical agudo. Optou-se pela realização de revascularização pulpar, tendo em vista o desenvolvimento radicular incompleto do elemento, bem como as paredes radiculares finas e frágeis. A revascularização pulpar foi realizada em sessão única. Depois de abordado coronariamente, o dente foi irrigado com NaOCl 5% e peróxido de hidrogênio 3% e, em seguida, o MTA foi inserido. Após a presa do MTA, o dente foi selado com cimento de ionômero de

vidro. Com 6 meses de acompanhamento, o dente encontrava-se sem aspectos de anormalidade com o exame radiográfico demonstrando formação de ponte de dentina imediatamente abaixo do MTA aplicado. Dez meses depois, além da visível formação de ponte de dentina, as paredes radiculares dentinárias apresentavam considerável espessamento, demonstrando o sucesso do procedimento em sessão única sem uso da pasta antibiótica.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O procedimento de revascularização pulpar é um tratamento promissor para dentes permanentes imaturos com polpas necróticas e infectadas acompanhadas ou não de lesão periapical. A técnica de revascularização pulpar foi primeiramente indicada para dentes imaturos necrosados com periodontite apical, contudo com o passar do tempo, ela também começou a ser aplicada em casos de dentes imaturos necrosados sem lesão periapical visível, como nos casos de dentes que sofreram injúrias traumáticas recentes (SOARES et al., 2013).

O tratamento de revascularização é uma alternativa à terapia de apicificação para dentes permanentes imaturos por proporcionar continuação da formação radicular e ser capaz de aumentar a espessura das paredes dentinárias. Entretanto, esse tratamento ainda apresenta certa imprevisibilidade, posto que não se sabe ao certo o mecanismo de formação e a natureza do novo tecido formado (PETRINO et al., 2010). Sugere-se que células pulpares vitais possam sobreviver na porção apical da raiz, as quais podem proliferar sobre a matriz formada dentro do canal radicular e se diferenciar em odontoblastos sob estímulo das células dos restos epiteliais de Malassez (BANCHS E TROPE, 2004).

Os estudos pesquisados neste trabalho têm demonstrado a efetividade da terapia de revascularização, por meio dos seguintes fatores: remissão da sintomatologia nos pacientes, funcionalidade do dente na arcáda dentária, complementação do desenvolvimento radicular com espessamento de paredes dentinárias e fechamento apical, bem como, retorno dos testes de sensibilidade pulpar para a condição de normalidade, em alguns casos.

Para que a terapia seja efetiva, é fundamental que o controle bacteriano seja atingido com êxito (LIN et al., 2014). Atualmente, dispõe-se de diferentes medicamentos para este propósito, incluindo combinações de antibióticos como metronidazol, ciprofloxacina e minociclina, associados ou não à clorexidina, assim como medicamentos isolados como formocresol e hidróxido de cálcio. Algumas variações nestas combinações medicamentosas como pastas contendo metronidazol e ciprofloxacina associadas à cefaclor, amoxicilina ou doxiciclina também são citadas na literatura, bem como misturas contendo hidróxido de cálcio e clorexidina. Todos os medicamentos descritos apresentam efetiva capacidade de debelar as bactérias endodônticas. A pasta antibiótica tripla e dupla, bem como a

pasta antibiótica modificada, o hidróxido de cálcio, associado ou não à clorexidina, e o formocresol garantem ótimos resultados quando utilizados como medicação intracanal entre as sessões da terapia regenerativa. Não há consenso pelo tipo de medicamento utilizado, apesar de um maior relato de casos bem sucedidos associados ao uso da pasta antibiótica tripla. Além disso, a presente revisão de literatura mostrou que independentemente do tipo de medicação utilizada, o procedimento de revascularização apresenta sucesso quando há controle adequado da infecção.

Por fim, tendo em vista o controle microbiano presente, casos de revascularização pulpar em sessão única também têm demonstrado adequados resultados. Nesses casos, a literatura enfatiza que, mesmo sem o uso de medicação intracanal, uma adequada irrigação pode propiciar sanificação adequada para o êxito do procedimento.

## REFERÊNCIAS

- AAE. AMERICAN ASSOCIATION of ENDODONTISTS. **Glossary of Endodontic Terms**, 7th ed. Chicago, IL: American Association of Endodontists; 2003.
- ABBOTT, P. Apexification with calcium hydroxide: when should the dressing be changed? The case for regular dressing changes. **Aust. Endod. J.**, v.24, no. 1, p.27-32, Apr. 1998.
- AKCAY, M.; ARSLAN, H.; YASA, B.; KAVRIK, F.; YASA, E. Spectrophotometric Analysis of Crown Discoloration Induced by Various Antibiotic Pastes Used in Revascularization. **J. Endod.**, Baltimore, v. 40, no. 6, p. 845–848, June 2014.
- ANDREASEN, J. O.; KRISTERSON, L. The effect of extra-alveolar root filling with calcium hydroxide on periodontal healing after replantation of permanent incisors in monkeys. **J. Endod.**, Baltimore, v. 7, no. 8, p. 349-354, Aug. 1981.
- ANDREASEN, J. O.; ANDREASEN, F. M. **Texto e Atlas Colorido de Traumatismo Dental**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 769 p.
- ANDREASEN, J.O.; FARIK, B.; MUNKSGAARD, E.C. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. **Dent. Traumatol.**, Copenhagen, v.18, no.3, p.134–137, June 2002.
- ATHANASSIADIS, B.; ABBOTT, P. V.; WALSH, L. J. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. **Aust. Dent. J.**, v.52, suppl. s1, p.64-82, March 2007.
- ATTALLA, M. N.; NOUJAIM, A. A. Role of calcium hydroxide in the formation of reparative dentin. **J. Can. Dent. Assoc.**, Ottawa, v.35, no. 5, p.267-269, May 1969.
- BALLESIO, I.; MARCHETTI, E.; MUMMOLO, S.; MARZO, G. Radiographic appearance of apical closure in apexification: follow-up after 7–13 years. **European Journal of Paediatric Dentistry**, Athens, v. 7, n. 1, p. 29–34, Apr. 2006.
- BANCHS, F; TROPE, M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? **J. Endod.**, Baltimore, v. 30, no. 4, p.196–200, Apr. 2004.
- BAUMGARTNER, J. C.; XIA, T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. **J. Endod.**, Baltimore, v.29, no. 1, p. 44–47, Jan. 2003.
- BOSE, R.; NUMMIKOSK, I. P.; HARGREAVES, K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. **J. Endod.**, Baltimore, v. 35, no. 10, p.1343–1349, Oct. 2009.
- CEHRELI, Z. C.; ISBITIREN, B.; SARA, S.; ERBAS, G. Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. **J. Endod.**, Baltimore, v.37, no. 9, p.1327–1330, Sept. 2011.
- CHALA. S.; ABOUQAL, R.; RIDA, S. Apexification of immature teeth with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: systematic review and meta-analysis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.112, n.4, p. e36-42, Oct. 2011.

CHEEK, C. C.; HEYMANN, H. O. Dental and oral discolorations associated with minocycline and other tetracycline analogs. **J. Esthet. Dent.**, v. 11, no. 1, p. 43–48, Jan. 1999.

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. **Int. Endod. J.**, Oxford, v.45, no. 3, p. 294–305, Mar. 2012.

CHEN, X.; BAO, Z. F.; LIU, Y.; LIU, M.; JIN, X. Q.; XU, X. B. Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report. **J. Endod.**, Baltimore, v. 39, n. 5, p. 719–722, May 2013.

CHUEH, L. H.; HUANG, G. T. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. **J. Endod.**, Baltimore, v. 32, no. 12, p. 1205–1213, Dec. 2006.

CHUEH, L. H.; HO, Y. C.; KUO, T. C.; LAI, W. H.; CHEN, Y. H.; CHIANG, C. P. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. **J. Endod.**, Baltimore, v. 35, no. 2, p. 160–164, Feb. 2009.

COTTI, E.; MEREU, M.; LUSSO, D. Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case. **J. Endod.**, Baltimore, v. 34, no. 5, p. 611–616, May 2008.

CVEK, M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. **Endod. Dent. Traumatol.**, Oxford, v. 8, no. 2, p.45–55, Apr. 1992.

DEBELIAN, G.; TROPE, M.; SIGURSSON, A. Traumatismo dentário In: LOPES, H. P.; SIQUEIRA Jr. J. F. **Endodontia Biologia e Técnica**, 3<sup>a</sup> Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 22, p. 815-849.

DING, R. Y.; CHEUNG, G. S.; CHEN, J.; YIN, X. Z.; WANG, Q. Q.; ZHANG, C. F. Pulp Revascularization of Immature Teeth With Apical Periodontitis: A Clinical Study. **J. Endod.**, Baltimore, v. 35, no. 5, p. 745-749, May 2009.

DODD, M. A.; DOLE, E.J.; TROUTMAN, W. G.; BENNAHUM, D. A. Minocycline-associated tooth staining. **Ann Pharmacother.**, v. 32, no. 9, p. 887–889, Sept. 1998.

GELMAN, R.; PARK, H. Pulp Revascularization in an immature Necrotic Tooth: A Case Report. **Pediatr. Dent.**, Chicago, v. 34, no. 7, p. 496-499, Nov/Dec. 2012.

GOMES-FILHO, J. E.; DUARTE, P. C. T.; OLIVEIRA, C. B.; WATANABE, S.; SIMONETTI, C.; CINTRA, L. T. A.; BERNABÉ, P. F. E. Tissue reaction to a triantibiotic paste used for endodontic tissue self-regeneration of nonvital immature permanent teeth. **J. Endod.**, Baltimore, v.38, n.1, p. 91–94, Jan. 2012.

HAM, K. A.; WITHERSPOON, D. E.; GUTMANN, J. L.; RAVINDRANATH, S.; GAIT, T. C.; OPPERMAN, L. A. Preliminary evaluation of BMP-2 expression and histological characteristics during apexification with calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate. **J. Endod.**, Baltimore, v.31, no. 4, p.275–279, Apr. 2005.

HOLDEN, D. T.; SCHWARTZ, S. A.; KIRKPATRICK, T. C.; SCHINDLER, W. G. Clinical outcomes of artificial root-end barriers with mineral trioxide aggregate in teeth with immature apices. **J. Endod.**, Baltimore, v.34, n.7, p. 812-7, July 2008.

HOSHINO, E. Sterilization of carious lesions by drugs. **J. Japan. Assoc. Dent. Sci.**, v. 9, p. 32-37, 1990.

HOSHINO, E.; KURIHARA-ANDO, N.; SATO, I.; UEMATSU, H.; SATO, M.; KOTA, K.; IWAKU, M. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. **Int. Endod. J.**, Oxford, v. 29, n. 2, p. 125-30, March 1996.

INGHAM, H. R.; SELKON, J. B.; HALE, J. H. The antibacterial activity of metronidazole. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 1, no. 4, p. 355-361, Dec. 1975.

IWAYA, S. I.; IKAWA, M.; KUBOTA, M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. **Dent. Traumatol.**, Copenhagen, v. 17, no. 4, p.185–187, Feb. 2001.

JEERUPHAN, T.; JANTARAT, J.; YANPISET, K.; SUWANNAPAN, L.; KHEWSAWAI, P.; HARGREAVES, K. M. Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. **J. Endod.**, Baltimore, v.38, n.10, 1330-1336, Oct. 2012.

JUNG, I. Y.; LEE, S. J.; HARGREAVES, K. M. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. **J. Endod.**, Baltimore, v. 34, no. 7, p. 876–887, July 2008.

KHADEMI, A. A.; DIANAT, O.; MAHJOUR, F.; RAZAVI, S. M.; YOUNESSIAN, F. Outcomes of revascularization treatment in immature dog's teeth. **Dent. Traumatol.**, Copenhagen, v. 30, no. 5, p. 374–379, Oct. 2014.

KIM, S. T.; ABBOTT, P. V.; MCGINLEY, P. The effects of Ledermix paste in discolouration of immature teeth. **Int. Endod. J.**, Oxford, v. 33, no. 3, p. 233–237, May 2000.

KIM, J-H.; KIM, Y.; SHIN, S-J.; PARK, J-W.; JUNG, I-Y. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. **J. Endod.**, Baltimore, v.36, no. 6, p.1086–1091, June 2010.

LIN, L. M.; GIBBS, J. L.; LOGHIN, S.; RICUCCI, D. Histological and histobacteriological study of failed revascularization/revitalization: A case report. **J Endod.**, Baltimore, v. 40, no. 2, p. 291-295, Feb 2014.

LONGMAN, L. P.; PRESTON, A. J.; MARTIN, M. V.; WILSON, N. H. F. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. **J. Dent.**, v. 28, no. 8, p. 539–548, Nov. 2000.

LOPES, H. P.; SIQUEIRA Jr., J. F.; NEVES, M. A. S.; ESTRELA, C. Tratamento endodôntico em dentes com rizogênese incompleta. In: LOPES, H. P.; SIQUEIRA Jr., J. F. **Endodontia Biologia e Técnica**, 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 24, p. 877-890.

LOVELACE, T. W.; HENRY, M. A.; HARGREAVES, K. M.; DIOGENES, A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. **J. Endod.**, Baltimore, v. 37, no. 2, p. 133–138, Feb. 2011.

MAKKAR, S.; KALER, N.; MANN, N. Pulp revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis – a case report. **Stomatološki glasnik Srbije**, v. 60, n. 2, p. 99-104, 2013.

MCKENNA, B. E.; LAMEY, P. J.; KENNEDY, J. G.; BATESON, J. Minocycline-induced staining of the adult permanent dentition: a review of the literature and report of a case. **Dental Update**, v. 26, no. 4, p. 160–162, 1999.

MENTE, J.; HAGE, N.; PFEFFERLE, T. et al. Mineral trioxide aggregate apical plugs in teeth with open apical foramina: a retrospective analysis of treatment outcome. **J. Endod.**, Baltimore, v. 35, no. 10, p. 1354–1358, Oct. 2009.

MILLER, E. K.; LEE, J. Y.; TAWIL, P. Z.; TEIXEIRA, F. B.; VANN Jr., W. F. Emerging therapies for the management of traumatized immature permanent incisors. **Pediat. Dent.**, Chicago, v. 34, no. 1, p. 66–69, Jan/Feb 2012.

MURRAY, P. E.; KITASAKO, Y.; TAGAMI, J.; WINDSOR, L. J.; SMITH, A. J. Hierarchy of variables correlated to odontoblast-like cell numbers following pulp capping. **J. Dent.**, v. 30, no. 7/8, p. 297–304, Sep./Nov. 2002a.

MURRAY, P. E.; MATTHEWS, J. B.; SLOAN, A. J.; SMITH, A. J. Analysis of incisor pulp cell populations in Wistar rats of different ages. **Arch. Oral Biol.**, v. 47, no. 10, p. 709–715, Oct. 2002b.

MURRAY, P. E.; STANLEY, H. R.; MATTHEWS, J. B.; SLOAN, A. J.; SMITH, A. J. Age-related odontometric changes of human teeth. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.93, no. 4, p. 474–482, Apr. 2002c.

NAGATA, J. Y.; GOMES, B. P.; LIMA, T. F. R.; MURAKAMI, L. S.; FARIA, D. E.; CAMPOS, G. R.; SOUZA-FILHO, F. J.; SOARES, A. J. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. **J. Endod.**, Baltimore, v. 40, no. 5, p. 606-612, May 2014a.

NAGATA, J. Y.; SOARES, A. J.; SOUZA-FILHO, F. J.; ZAIA, A. A.; FERRAZ, C. C.; ALMEIDA, J. F.; GOMES, B. P. Microbial evaluation of traumatized teeth treated with triple antibiotic paste or calcium hydroxide with 2% chlorhexidine gel in pulp revascularization. **J. Endod.**, Baltimore, v. 40, no. 6, p. 778-783, June 2014b.

NOSRAT, A.; SEIFI, A.; ASGARY, S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. **J. Endod.**, Baltimore, v. 37, no. 4, p. 562-567, Apr. 2011.

NOSRAT, A.; HOMAYOUNFAR, N.; OLOOMI, K. Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. **J. Endod.**, Baltimore, v. 38, no. 10, p. 1428–1434, Oct. 2012.

PANIAGUA, M. I. Revascularización pulpar de un incisivo central permanente con ápice inmaduro. **Rev. CES Odontol.**, v. 23, n. 1, p. 45-48, 2010.

PETRINO, J. A.; BODA, K. K.; SHAMBARGER, S.; BOWLES, W. R.; MCCLANAHAN, S. B. Challenges in regenerative endodontics: a case series. **J. Endod.**, Baltimore, v. 36, no. 3, p. 536–541, March 2010.

PRADHAN, D. P.; CHAWLA, H. S.; GAUBA, K.; GOYAL, A. Comparative evaluation of endodontic management of teeth with unformed apices with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. **J. Dent. Child.**, Chicago, v. 73, no. 2, p. 79–85, May/Aug. 2006.

RAFTER, M. Apexification: a review. **Dent. Traumatol.**, Copenhagen, v. 21, no. 1, p. 1-8, Feb. 2005.

RAJU, S. M. K.; YADAV, S. S.; KUMAR, M. S. R. Revascularization of Immature mandibular premolar with pulpal necrosis - a case report. **J. Clin. Diagn. Res.**, v. 8, n. 9, p. 29-31, Sep. 2014.

REYNOLDS, K.; JOHNSON, J. D.; COHENCA, N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspids using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. **Int. Endod. J.**, Oxford, v. 42, no. 1, p. 84–92, Jan. 2009.

RULE, D. C.; WINTER, G. B. Root growth and apical repair subsequent to pulpal necrosis in children. **Brit. Dent. J.**, London, v. 120, n. 12, p. 586-590, June 1966.

RUPAREL, N. B.; TEIXEIRA, F. B.; FERRAZ, C. C. R.; DIOGENES, A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. **J. Endod.**, Baltimore, v. 38, n. 10, p. 1372-1375, Oct. 2012.

SAAD, A. Y. Calcium hydroxide and apexogenesis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 66, p. 499-501, 1988.

SAEKI, K.; FUJITA, Y.; SHIONO, Y.; MORIMOTO, Y.; MAKI, K. Pulp Revascularization in Immature Permanent Tooth with Apical Periodontitis Using Mineral Trioxide Aggregate. **Case Reports in Medicine**, v. 2014, p. 1-5, May 2014. Disponível em <http://www.hindawi.com/journals/crim/2014/564908/>.

SANTIAGO, A. K. S. **Avaliação in vitro da efetividade de diferentes pastas antibióticas utilizadas para curativos endodônticos sobre o *E. faecalis***. 2013. 48f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

SARRIS, S.; TAHMASSEBI, J.F.; DUGGAL, M.S. et al. A clinical evaluation of mineral trioxide aggregate for root-end closure of non-vital immature permanent incisors in children: a pilot study. **Dent. Traumatol.**, Copenhagen, v. 24, no. 1, p. 79–85, Feb. 2008.

SATO, T.; HOSHINO, E.; UEMATSU, H.; NODA, T. In vitro antimicrobial susceptibility to combination of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. **Oral Microb. Immunol.**, v. 8, no. 3, p.172–176, June 1993.

SATO, I.; ANDO-KURIHARA, N.; KOTA, K.; IWAKU, M.; HOSHINO, E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. **Int. Endod. J.**, Oxford, v. 29, no. 2, p.118-124, March 1996.

SAUNDERS, W. P.; SAUNDERS, E. M. Coronal leakage as a cause of failure in root canal therapy: a review. **Endod. Dent. Traumatol.**, Oxford, v. 10, no. 3, p.105–108, Jun. 1994.

SHABAHANG, S.; TORABINEJAD, M.; BOYNE, P. P.; ABEDI, H.; McMILLAN, P. A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. **J. Endod.**, Baltimore, v.25, no.1, p. 1-5, Jan. 1999.

SHAH, N.; LOGANI, A.; BHASKAR, U.; AGGARWAL, V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. **J. Endod.**, Baltimore, v. 34, no. 8, p. 919-925, Aug. 2008.

SHEEHY, E. C.; ROBERTS, G. J. Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in nonvital immature permanent teeth: a review. **Brit Dent. J.**, London, v. 183, no. 7, p. 241–246, Oct. 1997.

SHIN, S. Y.; ALBERT, J. S.; MORTMAN, R. E. One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. **Int. Endod. J.**, Oxford, v. 42, no. 12, p. 1118–1126, Dec. 2009.

SILVA, L. A. B. Tratamento endodôntico de dentes permanentes com rizogênese incompleta. In: LEONARDO, M. R. **Endodontia: Tratamento de Canais Radiculares - Princípios Técnicos e Biológicos**. Vol. 2. São Paulo: Artes Médicas, 2005. Cap. 28, p. 1215-1239.

SIMON, S.; RILLIARD, F.; BERDAL, A.; MACHTOU, P. The use of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification treatment: a prospective study. **Int. Endod. J.**, Oxford, v. 40, no. 3, p. 186-197, March 2007.

SOARES, A. J.; LINS, F. F.; NAGATA, J. Y.; GOMES, B. P. F. A.; ZAIA, A. A.; FERRAZ, C. C. R.; ALMEIDA, J. F. A.; SOUZA-FILHO, F. J. Pulp Revascularization after Root Canal Decontamination with Calcium Hydroxide and 2% Chlorhexidine Gel. **J. Endod.**, Baltimore, v. 39, no. 3, p. 417–420, March 2013.

SUNDQVIST, G. Bacteriological Studies of Necrotic Dental Pulps. Umea. Sweden: **Umea University Odontologisk Dissertations**, 1976.

TANASE, S.; TSUCHIYA, H.; YAO, J.; OHMOTO, S.; TAKAGI, N.; YOSHIDA, S. Reversed-phase ionpair chromatographic analysis of tetracycline antibiotics: application to discolored teeth. **J. Chromatog. B: Biomed. Sci. Appl.**, v.706, no. 2, p. 279–285, 1998.

TAWFIK, H.; ABU-SEIDA, A. M.; HASHEM, A. A.; NAGY, M. M. Regenerative potential following revascularization of immature permanent teeth with necrotic pulps. **Int. Endod. J.**, Oxford, v. 46, no. 10, p. 910–922, Oct. 2013.

THIBODEAU, B.; TEIXEIRA, F.; YAMAUCHI, M.; CAPLAN, D.; TROPE, M. Pulp Revascularization of Immature Dog Teeth With Apical Periodontitis. **J. Endod.**, Baltimore, v. 33, n. 6, p. 680-689, June 2007.

THIBODEAU, B.; TROPE, M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. **Pediatr. Dent.**, Chicago, v. 29, no. 1, p. 47–50, Jan./Feb. 2007.

THOMSON, A.; KAHLER, B. Regenerative endodontics – biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature. **Austr. Dent. Assoc.**, v. 55, p. 446–452, Jan. 2010.

TREDWIN, C. J.; SCULLY, C.; BAGAN-SEBASTIAN, J. V. Drug-induced disorders of teeth. **J. Dent. Res.**, v. 84, no. 7, p. 596–602, Jul. 2005.

TROPE, M. Treatment of immature teeth with non-vital pulps and apical periodontitis endotopic. **Endod. Topics**, v.14, no. 1, p. 51–59, July 2006.

TROPE, M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. **Dent. Clin. N. Am.**, v. 54, p. 313–324, 2010.

TZIAFAS, D. The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. **Caries Res.**, v. 38, no. 3, p. 314–320, May/Jun. 2004.

VAES, G. Lysosome and cellular physiology of bone resorption. In: *Lysosomes in biology and pathology*. **Amsterdam: N. Holl. Publis. Co**, v. 1, p. 216-253, 1969.

WANG, X.; THIBODEAU, B.; TROPE, M.; LIN, L. M.; HUANG, G. T. J. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. **J. Endod.**, Baltimore, v. 36, n. 1, p. 56–63, Jan. 2010.

WANG, H. J.; CHEN, Y. H. M.; CHEN, K. L. Conservative treatment of immature teeth with apical periodontitis using triple antibiotic paste disinfection. **J. Dent. Sci.** Abr. 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1991790213000512>.

WIGLER, R.; KAUFMAN, A.Y.; LIN, S.; STEINBOCK, N.; HAZAN-MOLINA, H.; TORNECK, CD. Revascularization: A Treatment for Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Incomplete Root Development. **J. Endod.**, Baltimore, v. 39, no. 3, p. 319-326, March 2013.

WINDLEY, W.; TEIXEIRA, F.; LEVIN, L.; SIGURDSSON, A.; TROPE, M. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. **J. Endod.**, Baltimore, v. 31, no. 6, p.439–443, June 2005.

WITHERSPOON, D.E.; SMALL, J.C.; REGAN, J.D. et al. Retrospective analysis of open apex teeth obturated with mineral trioxide aggregate. **J. Endod.**, Baltimore, v. 34, no. 10, p. 1171–1176, Oct. 2008.

YANG, J.; ZHAO, Y., QIN, M.; GE, L. Pulp revascularization of immature dens invaginatus with periapical periodontitis. **J. Endod.**, Baltimore, v. 39, no. 2, p.288–292, Feb. 2013.