

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

MARIANA CASTELLO DE CARVALHO DELUCA

**Revascularização pulpar em dentes com rizogênese incompleta: uma
revisão de literatura**

Porto Alegre

2021

MARIANA CASTELLO DE CARVALHO DELUCA

**Revascularização pulpar em dentes com rizogênese incompleta: uma
revisão de literatura**

Monografia de conclusão de 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: Profa. Dra. Patrícia Maria Poli Kopper Móra

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Deluca, Mariana Castello de Carvalho

Revascularização pulpar em dentes com rizogênese incompleta: uma revisão de literatura / Mariana Castello de Carvalho Deluca. -- 2021.

26 f.

Orientadora: Dra. Patrícia Maria Poli Kopper Móra.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Endodontia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Revascularização pulpar. 2. Endodontia regenerativa. 3. Revisão de literatura. 4. Protocolos de irrigação. I. Móra, Dra. Patrícia Maria Poli Kopper, orient. II. Título.

**Revascularização pulpar em dentes com rizogênese incompleta: uma
revisão de literatura.**

Monografia de conclusão de 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.

Porto Alegre, 26 de fevereiro de 2021.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Patrícia Maria Poli Kopper Móra (orientadora)
Faculdade de Odontologia/UFRGS

Prof. Dr. Tiago André Fontoura de Melo
Faculdade de Odontologia/UFRGS

Me. Isadora Basso
Faculdade de Odontologia/UFRGS

Dedico esse trabalho a todos os profissionais da saúde, em especial aos cirurgiões-dentistas, que em meio à batalha contra o COVID-19, trabalharam incansavelmente e permaneceram atuando pelo bem da sociedade.

AGRADECIMENTOS

Sou grata a Deus acima de tudo; à minha família, em especial aos meus pais, Celeide e Sérgio (*in memoriam*), e minha irmã Nathália, pelo carinho, atenção e apoio durante toda a minha vida; à minha orientadora Patrícia Kopper pelo incentivo e dedicação durante esses anos de aprendizado; à Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela qualidade de ensino oferecido; a todos os professores que contribuíram para a minha formação e a todos os meus colegas que compartilharam momentos alegres e desafiadores ao longo desses anos de curso.

RESUMO

A revascularização pulpar é uma técnica empregada em dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar. Tem como objetivo promover a complementação da formação radicular a partir da indução de um coágulo sanguíneo. A proposta deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre os diferentes protocolos de revascularização pulpar. Realizou-se uma busca avançada na base de dados eletrônica do PubMed e foram selecionados 48 trabalhos que melhor corresponderam aos objetivos propostos. Foi possível constatar que não há consenso em relação ao protocolo de revascularização ideal para o tratamento de dentes permanentes com ápice aberto. E, independente da técnica escolhida, a sanificação do sistema de canais radiculares é primordial. Diante da evidência científica existente, observou-se que a revascularização é uma opção viável para o tratamento de dentes com rizogênese incompleta, que tem demonstrado resultados promissores.

Palavras-chave: revascularização pulpar; endodontia regenerativa; revisão de literatura; protocolos de irrigação.

ABSTRACT

Pulp revascularization is a technique used in teeth with incomplete rhizogenesis and pulp necrosis. Its objective is to promote the complementation of root formation through the induction of a blood clot. The proposed work was to perform a literature review on the different pulp revascularization protocols. An advanced search was performed in the PubMed electronic database and 48 works were selected that best corresponded to the proposed objectives. It was possible to verify that there is no consensus regarding the ideal revascularization protocol for the treatment of permanent teeth with open apex. And, regardless of the technique chosen, the sanitation of the root canal system is paramount. Given the existing scientific evidence, it was observed that revascularization is a viable option for the treatment of teeth with incomplete rhizogenesis, which has appeared promising.

Keywords: pulp revascularization; regenerative endodontics; literature review; irrigation protocols.

SUMÁRIO

| | | |
|---|----------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 | PROPOSIÇÃO..... | 12 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA..... | 13 |
| 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 20 |
| 5 | REFERÊNCIAS..... | 21 |

1 INTRODUÇÃO

A revascularização pulpar é uma alternativa de terapia para dentes permanentes jovens com necrose pulpar e rizogênese incompleta que possibilita a complementação da raiz e o aumento da espessura das paredes dentinárias. Essa terapia tem demonstrado resultados favoráveis (MURRAY et al., 2007) estando indicada para o tratamento de dentes com ápice aberto sem vitalidade pulpar.

A revascularização surgiu como uma técnica alternativa à apicificação e vem sendo estudada e aprimorada com o passar dos anos. O objetivo e a principal vantagem consistem em restabelecer a vitalidade pulpar e continuar o desenvolvimento radicular, através da deposição de tecido duro, fortalecendo a raiz contra possíveis fraturas (DIOGENES et al., 2014; GALLER et al., 2016). Esse procedimento ocorre através da formação de um *scaffold* no interior do canal radicular, que irá atuar como uma matriz para as células tronco indiferenciadas (LOVELACE et al., 2011; THIBODEAU et al., 2007). A técnica clínica baseia-se na desinfecção do sistema de canais radiculares através do uso de soluções irrigadoras e medicações intracanaís, seguida pela indução de sangramento na região periapical, que irá permitir o preenchimento do canal radicular pelo coágulo sanguíneo e por células indiferenciadas, possibilitando assim a formação do novo tecido.

A base biológica envolvida no processo de revascularização está relacionada com as células da papila apical (SCAPs) que, estimuladas pela bainha epitelial de Hertwig, são capazes de proliferar e diferenciarem-se em odontoblastos, permitindo a continuidade da formação radicular (SONOYAMA et al., 2008; HUANG et al., 2008). A entrada dessas células no canal radicular ocorre através da indução de sangramento na região periapical. Além disso, a presença de fatores de crescimento, também encontrados no coágulo sanguíneo, apresenta um papel importante na regeneração (WANG et al., 2007).

A literatura ainda não traz evidências suficientes para que um único protocolo seja considerado padrão ouro e elegível em todas as situações clínicas. Sendo assim, observa-se uma variedade de protocolos de revascularização, todos objetivando o sucesso da terapia. Buscando contribuir

com o conhecimento a respeito do procedimento de revascularização, o presente estudo visa revisar a literatura a respeito dos protocolos recomendados para a terapia de revascularização de dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo desse estudo é realizar uma revisão sobre os diferentes protocolos de revascularização apresentados na literatura.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O tratamento endodôntico convencional está normalmente indicado em casos de dentes com diagnóstico de necrose pulpar, objetivando conter a infecção no sistema de canais radiculares e o selamento deste sistema, impedindo a sobrevivência de microrganismos que tenham restado após os protocolos de desinfecção e a entrada de novos agentes infecciosos (SIQUEIRA et al., 2011). Entretanto, em dentes com ápice aberto, existem desafios maiores neste processo, devido à complexidade da anatomia radicular apical que limita o preparo químico mecânico e obturação em função da fragilidade das paredes dentinárias (HUANG et al., 2008).

Com isso, diferentes métodos terapêuticos que visam o controle da infecção, o favorecimento da continuidade da formação radicular e o restabelecimento da vitalidade vêm sendo adotados como alternativas. Dentre estes, destacam-se a apicificação e a revascularização (WITHERSPOON et al., 2008). A apicificação consiste na indução do fechamento do forame apical através da deposição de tecido duro mineralizado, a partir da utilização de pasta a base de hidróxido, sucessivas vezes, no interior do canal radicular. Porém, esse tratamento não permite a continuidade do desenvolvimento radicular, aumentando o risco de fratura radicular (ANDREASEN et al., 2002; CENTENARO et al., 2014). A revascularização vem sendo estudada e tem apresentado resultados favoráveis. Além de promover o fechamento apical, possibilita o aumento da espessura dentinária radicular, tornando a raiz mais resistente a possíveis fraturas (NOSRAT et al., 2011). Um estudo realizado por Thanawan et al. (2012) concluiu que a revascularização esteve associada a um maior aumento do comprimento da raiz e da espessura das paredes dentinárias, em comparação à apicificação, bem como a excelentes taxas de sobrevida.

A técnica de revascularização consiste na indução de sangramento da região periapical por meio de um trespasse apical com instrumento endodôntico, que promoverá a formação de um coágulo sanguíneo com células indiferenciadas e fatores de crescimento, permitindo a complementação radicular desses dentes com rizogênese incompleta. Para o sucesso da terapia, além da etapa da formação do coágulo, a correta desinfecção do

sistema de canais radiculares é primordial, pois a presença de microorganismos impede a formação de dentina na região apical impossibilitando o desenvolvimento da raiz (THIBODEAU et al., 2007; SOUZA et al., 2013). A grande problemática desse processo consiste na adequada desinfecção do sistema de canais radiculares sem agredir as células localizadas no ápice do dente imaturo.

Em dentes com ápice fechado e necrose pulpar a desinfecção do sistema de canais radiculares é realizada por meio da utilização de substâncias químicas auxiliares e instrumentação mecânica (SIQUEIRA et al., 2011). Entretanto, em dentes com ápice aberto a remoção de microorganismos por meios mecânicos é limitada devido à fina espessura das paredes dentinárias (SOUZA et al., 2013). Assim, a redução da infecção destes canais geralmente é obtida por meios químicos e físicos (ato de irrigar com uma solução química e, simultaneamente, aspirar) e pelo emprego de uma medicação intracanal (LOVELACE et al., 2011).

Considerando tal dificuldade para desinfecção dos canais radiculares de dentes com rizogênese incompleta, em 2018 a Associação Americana de Endodontia (AAE, 2018) publicou um manual com considerações clínicas para procedimentos regenerativos, visando padronizar o processo. Para uma eficaz desinfecção a AAE preconiza irrigação com 20ml de hipoclorito de sódio – NaOCl 1,5% - durante 5 minutos, irrigação com 20 mL de ácido etilenodiaminotetraacético – EDTA 17% - durante 5 minutos e após os canais secos a colocação de medicação intracanal (hidróxido de cálcio ou baixa concentração de pasta triplo antibiótica).

Um comitê de especialistas convocados pela Sociedade Europeia de Endodontia (ESE) também se posicionou sobre procedimentos endodônticos regenerativos. Baseados em evidências clínicas e científicas, tal comitê elaborou um protocolo clínico para os profissionais da área, com o objetivo de fornecer aos dentistas um passo a passo para o tratamento de dentes imaturos com necrose pulpar. Semelhante ao consenso da AAE o guia da ESE sugere o uso dos mesmos irrigantes (20ml de hipoclorito de sódio – NaOCl 1,5-3% e 20ml de ácido etilenodiaminotetraacético – EDTA17%) e medicação intracanal (hidróxido de cálcio) (GALLER et al., 2016).

Martin et al. (2014) demonstraram que o hipoclorito de sódio, irrigante endodôntico mais comumente utilizado devido à sua capacidade antimicrobiana e de dissolução de tecidos, na concentração de 1,5%, em conjunto com o EDTA, demonstrou baixa toxicidade para as células da papila apical. Entretanto, algumas variações aos protocolos de irrigação sugeridos pela AAE e pela ESSE têm sido sugeridas para otimizar os resultados clínicos (KONTAKIOTIS et al., 2015).

A Clorexidina (CHX) tem sido usada clinicamente em tratamentos regenerativos da polpa nas concentrações de 0,12% ou 2% (KONTAKIOTIS et al., 2015). A CHX é uma substância química auxiliar que apresenta algumas vantagens como a substantividade, a efetividade antimicrobiana e a baixa toxicidade (GATELLI et al., 2014). Entretanto, diferentemente do hipoclorito de sódio, não apresenta capacidade de dissolução de matéria orgânica (OKINO et al., 2004).

Em uma revisão de literatura realizada por Kontakiotis et al. (2015) diferentes protocolos de revascularização foram comparados a partir da análise de 60 artigos científicos, no intuito de detectar variações nos procedimentos endodônticos clínicos regenerativos. Os autores constataram que 20% das publicações associaram os irrigantes NaOCl e CHX na consulta inicial, visando potencializar a desinfecção dos canais radiculares, e que em 4% dos estudos a CHX estava presente no protocolo final de irrigação.

Em uma pesquisa *in vitro* Trevino et al. (2011) contrapuseram, num modelo organótipo com raízes dentárias padronizadas, diferentes protocolos de irrigação aplicados em células tronco da papila apical (SCAP). As raízes foram processadas para imunohistoquímica (coradas para vimentina e TO-PRO-3) e foi calculada a viabilidade celular após exposição com os grupos EDTA, NaOCl/EDTA, EDTA/CHX, NaOCl/EDTA/álcool isopropílico (IPA)/CHX. Os grupos EDTA e EDTA/NaOCl apresentaram maior viabilidade celular, evidenciando que o EDTA é uma solução estimuladora de SCAPs, enquanto os grupos contendo CHX não apresentaram células viáveis, evidenciando a citotoxicidade da CHX para as células tronco.

O EDTA, utilizado em conjunto de um irrigante antimicrobiano, além da ação quelante, libera fatores de crescimento derivados da dentina (TGF- β , BMP2) e fatores de angiogênese (PDGF, VEGF, FGF2) (BÈGUE-KIRN et al.,

1992; ROBERTS-CLARK et al., 2000), que são importantes para a sobrevivência, proliferação e diferenciação celular, sendo benéfico para os procedimentos regenerativos (GALLER et al., 2016).

Aspesi et al. (2020) realizaram um estudo em cultura de células da papila apical comparando o efeito de diferentes associações de irrigantes em um modelo experimental *in vitro* reproduzindo condições associadas ao protocolo de revascularização. A associação de NaOCl e EDTA foi comparada com SmearClear e EDTA; NaOCl e EDTA; e QMix. Os autores observaram que o NaOCl e EDTA apresentou menores efeitos citotóxicos, migratórios e angiogênicos deletérios em relação aos demais protocolos de irrigação.

Além da variação das soluções químicas empregadas nos protocolos de revascularização, terapias complementares aos protocolos estabelecidos pela AAE e pela ESE têm sido sugeridas. A Fotobiomodulação (FBM) tem apresentado resultados promissores para as terapias regenerativas em endodontia. Estudos laboratoriais e em animais demonstraram que a FBM favoreceu a capacidade regenerativa de células tronco da polpa (ZACCARA et al., 2018; MOREIRA et al., 2013) e da papila apical (DELUCA et al., 2020 e ABE et al., 2016), sendo capazes de formar um novo tecido.

MOREIRA et al. (2013) criaram um modelo ortotópico com roedores para avaliar a regeneração de tecido pulpar dentário induzida pela terapia de FBM. O estudo teve como objetivo promover melhoraria nas funções biológicas das células tronco do coágulo sanguíneo induzido para dentro do canal radicular, estimulando a regeneração da polpa dentária. Os autores concluíram que o modelo reproduzido foi capaz de induzir a formação de um tecido com características morfológicas e imunohistoquímicas mais semelhantes às da polpa dentária do que do tecido ósseo.

Zaccara et al. (2018) realizaram um estudo utilizando um modelo 3D de gel agarose com células tronco da polpa com objetivo de avaliar o efeito da FBM na diferenciação osteogênica, adipogênica e condrogênica e na atividade alcalina da fosfatase (ALP). De acordo com os resultados do estudo demonstraram que a FBM demonstrou efeitos positivos, estimulando significativamente os processos de diferenciação osteogênica, adipogênica e condrogênica, sugerindo uma promissora alternativa à terapia de revascularização.

Em um ensaio com ratos Zaccara et al. (2019) empregaram laser de baixa intensidade em molares necróticos com ápice aberto. O estudo teve como objetivo avaliar a ação da FBM na apicificação e apicigênese por meio de diferentes protocolos de tratamento. Os autores distribuíram diferentes grupos de tratamento da seguinte maneira: dente necrótico sem tratamento, dente vital sem tratamento, dente necrosado e tratado com plug de MTA, dente necrosado com indução de coágulo sanguíneo, dente necrosado com transplante de células tronco da polpa (hDPSC), dente vital + FBM, dente necrosado tratado com MTA + FBM, dente necrosado com indução de coágulo sanguíneo + FBM e dente necrosado com transplante de hDPSC + FBM. Os principais resultados mostram que a terapia com FBM favorece a apicificação e apicigênese em molares de ratos necróticos com ápice aberto, rejeitando a hipótese nula. O PBM melhorou a formação do tecido dentinário quando associado ao MTA, BC e hDPSC em análises histológicas e imunohistoquímicas. A FBM associada ao MTA, ao coágulo sanguíneo e às hDPSC induziu maior formação de tecido mineralizado e o grupo MTA + FBM exibiu apicificação completa.

Deluca et al. (2020) realizaram um estudo *in vitro* em cultura de células utilizando um modelo experimental simulando algumas condições presentes na terapia de revascularização. A investigação teve como objetivo avaliar os efeitos de PDT e PBM na viabilidade celular, migração celular e angiogênese com o uso de células da papila apical e células endoteliais. Os resultados demonstraram que o protocolo com laser de baixa potência aumentou a angiogênese celular da papila apical que apresentou formação de estruturas semelhantes a capilares *in vitro*, podendo favorecer a consolidação do coágulo sanguíneo.

Além disso, a FBM demonstrou estimular a ativação da microcirculação, a produção de novos capilares, ter efeitos anti-inflamatórios e analgésicos e favorecer o crescimento e a regeneração celular (HENRIQUES et al., 2008). Há evidências de que quando utilizada, é capaz de diminuir significativamente a dor pós-operatória além de causar efeitos benéficos nos tecidos irradiados (LOPES et al., 2017). A interação da luz do laser com as células, em dose adequada, mostra-se capaz de promover funções celulares como a incitação de linfócitos, a ativação de mastócitos, o aumento da produção de ATP

mitocondrial e a proliferação de vários tipos celulares (CAVALCANTI et al., 2011).

Além do protocolo de FBM, a Terapia Fotodinâmica (PDT) vem se destacando como auxiliar aos procedimentos antimicrobianos endodônticos, apresentando resultados positivos como auxiliar na resolução dos problemas endodônticos (SOUKOS et al., 2006; XU et al., 2009). A PDT fundamenta-se na eliminação de microrganismos a partir da ação conjunta de um agente fotossensibilizador com uma fonte de luz, originando uma reação química que tem como resultado a produção de espécies reativas de oxigênio (oxigênio singlete), as quais são tóxicas a bactérias, fungos e vírus (MAROTTI et al., 2008). Em dentes com rizogênese incompleta, onde há maior dificuldade no processo de desinfecção devido à anatomia e fragilidade radicular, a PDT pode ser uma alternativa, podendo favorecer o prognóstico, reduzindo a carga microbiana (SILVA et al., 2013).

Em um relato de caso com o uso da PDT associada à fibrina rica em plaquetas (PRF), Johns et al. (2014) evidenciaram o desenvolvimento radicular satisfatório em incisivo central superior esquerdo com ápice aberto.

Mais recentemente, Deluca et al. (2020) demonstraram o efeito benéfico da PDT quando empregado como terapia complementar ao protocolo de revascularização, em um modelo *in vitro* de cultura de células da papila dentária. Os autores demonstraram que a PDT reduziu o efeito citotóxico da solução irrigante, mantendo a viabilidade celular e estimulando o reparo.

Além da solução química auxiliar e das terapias complementares de desinfecção do sistema de canais radiculares, o emprego de uma medicação intracanal para o controle da infecção deve ser realizado. Conforme já mencionado, a AAE recomenda a utilização da pasta de hidróxido de cálcio ou baixa concentração de pasta tripla antibiótica e a ESE tem como protocolo a utilização apenas da pasta de hidróxido de cálcio.

Para uma desinfecção eficaz, além da irrigação, a literatura recomenda o uso de medicação intracanal. Alguns relatos de casos empregaram como medicação uma pasta tri antibiótica composta por metronidazol, ciprofloxacina e minociclina, (WINDLEY et al., 2005, REYNOLDS et al., 2009). A combinação desses três antibióticos possui ação antimicrobiana eficiente na eliminação de patógenos endodônticos (HOSHINO et al., 1996). Porém, como desvantagem,

tal pasta ocasiona pigmentação coronárias (THIBODEAU et al., 2007). Kim et al. (2010) demonstram que a minociclina é o composto responsável pelo escurecimento do dente, recomendando a utilização deste medicamento deve somente no interior do canal radicular, não invadindo câmara pulpar.

Em contrapartida o hidróxido de cálcio na terapia de revascularização provou ser igualmente eficaz aos antibióticos, não interferindo esteticamente na coloração da coroa dentária. (NAGATA et al., 2014). Ademais, Berkhoff et al. (2014) constataram maior dificuldade para a remoção da pasta tripla antibiótica do sistema de canais radiculares, devido sua alta penetrabilidade nos túbulos dentinários, em comparação com a pasta de hidróxido de cálcio.

Ruparel et al. (2012) compararam, *in vitro*, a toxicidade de medicamentos intracanaís mais comuns na endodontia regenerativa. O ensaio foi realizado em cultura celular com SCAPs e após cada tratamento sua viabilidade foi avaliada. Os autores comprovaram com esse estudo que as medicações pasta tripla antibiótica, pasta dupla antibiótica (metronidazol e ciprofloxacina), pasta tripla antibiótica modificada (metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor) e augmentin (amoxicilina e ácido clavulânico) utilizadas nas concentrações atuais são tóxicas às SCAPs, com exceção do hidróxido de cálcio que promoveu a sobrevivência celular.

Tendo vista a potencialização da limpeza intracanal, Soares et al. (2013) sugerem o uso do hidróxido de cálcio associado à clorexidina gel 2%, uma alternativa para se evitar o escurecimento da coroa e aumento da ação bactericida da medicação, pois a clorexidina gel 2% possui amplo espectro. O emprego dessa combinação também foi proposto por Lemos et al. (2015) que comparou a eficácia das associações de clorexidina + hidróxido de cálcio, própolis + hidróxido de cálcio e paramonoclorofenol canforado + hidróxido de cálcio no combate ao *Enterococcus faecalis*. Diante dessa revisão evidenciou-se que o hidróxido de cálcio associado com clorexidina gel a 2% obtiveram maiores halos de inibição antibacteriana dentre as substâncias estudadas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise da literatura foi possível constatar que até o presente momento não há consenso em relação ao protocolo de revascularização ideal para o tratamento de dentes permanentes com ápice aberto. A partir dos estudos analisados, fica claro que, independente da técnica escolhida, a sanificação do sistema de canais radiculares é primordial. Sendo assim, diante da evidência científica existente, observou-se que a revascularização é uma opção viável para o tratamento de dentes com rizogênese incompleta, que tem demonstrado resultados promissores.

5 REFERÊNCIAS

- 1 MURRAY, P. E. et al. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *Journal of Endodontics* — Volume 33, Number 4, April 2007.
- 2 DIOGENES, A. R. et al. Translational Science in Disinfection for Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics* — Volume 40, Number 4S, April 2014.
- 3 GALLER, K. M. et al. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *International Endodontic Journal*, 49, 926–936, 2016.
- 4 LOVELACE, T. W. et al. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *Journal of Endodontics*. v. 37, n. 2, p. 133-8, Feb 2011.
- 5 THIBODEAU, B. et al. Pulp Revascularization of a Necrotic Infected Immature Permanent Tooth: Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Dentistry* v 29. Nº 1. Jan/Feb 07.
- 6 SONOYAMA, W. et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *Journal of Endodontics*, v. 34, n. 2, p. 166-171, 2008.
- 7 HUANG, G. T. et al. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bio root engineering. *Journal of Endodontics*, v. 34, n. 6, p. 645-51, Jun 2008.
- 8 WANG, Q. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in dental pulp of immature and mature permanent teeth in human. *Shanghai Kou Qiang Yi Zue*, 2007.
- 9 SIQUEIRA, J. F., JR. *Treatment of endodontic infections*. London: Quintessence Publishing, 2011.

10 WITHERSPOON, E.D. Vital pulp therapy with new materials: new directions and treatment perspectives – permanent teeth. *Journal of Endodontics*, v. 34,2008.

11 ANDREASEN, J. O.; FARIK, B.; MUNKSGAARD, E. C. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology*, v. 18, n. 3, p. 134-7, Jun 2002.

12 CENTENARO, W. L. A. et al. Apicificação Em Dentes Permanentes Com Rizogênese Incompleta: Relato De Caso E Revisão De Literatura. *Perspectiva, Erechim*. v. 38, n.141, p. 109-119, março/2014.

13 NOSRAT, et al. Regenerative Endodontic Treatment (Revascularization) for Necrotic Immature Permanent Molars: A Review and Report of Two Cases with a New Biomaterial. *Journal of Endodontics*. V.37, N. 4, April 2011.

14 THANAWAN, J. et al .Mahidol Study 1: Comparison of Radiographic and Survival Outcomes of Immature Teeth Treated with Either Regenerative Endodontic or Apexification Methods: A Retrospective Study. *Journal of Endodontics*, v. 38, n. 10, p. 1330-1336, 2012.

15 SOUZA, T. S. et al. Regeneração endodôntica: existe um protocolo? *Revista Odontológica do Brasil Central*. v. 22 n. 63. 2013.

16 American Association of Endodontists. AAE clinical considerations for a regenerative procedure. Available at: https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2018/06/ConsiderationsForRegEndo_AsOfApril2018.pdf

17 GALLER, K. M. et al. European Society of Endodontic position statement: Revitalization procedures. *International Endodontic Journal*,49,717–723,2016.

18 MARTIN, D. E. et al. Concentration dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *Journal of Endodontics* 2014;40(1):51-55.

19 KONTAKIOTIS, E. G. et al. Regenerative Endodontic Therapy: A Data Analysis of Clinical Protocols. *Journal of Endodontics* — Volume 41, Number 2, February 2015.

20 GATELLI, G. et al. O uso da clorexidina como solução irrigadora em endodontia. Vol.20,n.1,pp.119-122 (Out - Dez 2014).

21 OKINO, L. A. et al. Dissolution of pulp tissue by aqueous solution of chlorhexidine digluconate and chlorhexidine digluconate gel. *International Endodontic Journal*. 2004 Jan;37(1):38-41.

22 GALLER, K. M. et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization

23 TREVINO, E. G. et al. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of Endodontics*, v. 37, n. 8, p. 1109-15, Aug 2011. ISSN 1878-3554.

24 BÈGUE-KIRN, C. et al. Effects of dentin proteins, transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) and bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on the differentiation of odontoblast in vitro. *International Journal of Developmental Biology*. 1992;36(4):491-503.

25 ROBERTS-CLARK, D. J. et al. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biology*. 2000;45(11):1013-6

26 ASPESI, M. et al. Cytotoxic, migration, and angiogenic effects of intracanal irrigants on cells involved in revascularization of immature teeth. *Archives of Oral Biology* 121 (2021) 104980.

27 ZACCARA, I. M. et al. Photobiomodulation therapy improves multilineage differentiation of dental pulp stem cells in three-dimensional culture model. *Journal of Biomedical Optics* 23(9), 095001 (September 2018)

28 MOREIRA, M. S. et al. In vivo experimental model of orthotopic dental pulp regeneration under the influence of photobiomodulation therapy. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* 166 (2017) 180–186.

29 DELUCA, M. C. C. et al. Cytotoxic, migration and angiogenic effects of photodynamic therapy and photobiomodulation associated with a revascularization protocol. *Journal of Endodontics*. 2 October 2020.

30 ABE, G L et al. Efeitos da fotobiomodulação na adesão e proliferação das células tronco da papila apical humana em scaffold de quitosana com incorporação de coágulo sanguíneo. Estudo in vitro. Tese (Mestrado em Odontologia). Universidade de São Paulo. São Paulo, 2016.

31 ZACCARA, I. M. et al. Influence of photobiomodulation therapy on root development of rat molars with open apex and pulp necrosis. *Braz. Oral Res.* 2019;33:e084

32 HENRIQUES, A. C. G. et al. A laserterapia na odontologia: propriedades, indicações e aspectos atuais. *Odontologia Clínica Científica*. 7:197-200. 2008.

33 LOPES, L. P. B. et al. Efeito da terapia de fotobiomodulação sobre a dor pós-operatória do tratamento endodôntico: estudo clínico controlado e randomizado. Tese (Mestrado em Odontologia). Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2017.

34 CAVALCANTI, T. M. et al. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*; v. 86 n.5 p. 955-60. Campina Grande, Paraíba. 2011.

35 SOUKOS, N. S. *et al.* Photodynamic therapy for endodontic disinfection. *Journal of Endodontics*, v.32, n.10, p.979-984, 2006.

36 XU, Y. *et al.* Endodontic antimicrobial photodynamic therapy: safety assessment in mammalian cell cultures. *Journal of Endodontics*, v. 35, n. 11, p. 1567-72, Nov 2009. ISSN 1878-3554.

37 MAROTTI, J. *et al.* Descontaminação da superfície de implantes dentários por meio de terapia fotodinâmica. Tese (Mestrado em Ciências Odontológicas) – Faculdade de Odontologia. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2008.

38 SILVA, C. M. *et al.* Efeito as associação da terapia fotodinâmica no tratamento endodôntico de dentes decíduos com polpa necrosada. Tese (Doutorado em Endodontia). Faculdade de Odontologia. Universidade de Taubaté. São Paulo. 2013.

39 JOHNS, D. A. *et al.* Use of photoactivated disinfection and platelet-rich fibrin in regenerative Endodontics. *Journal of Conservative Dentistry*. 2014 Sep-Oct; 17(5): 487–490.

40 WINDLEY, W. *et al.* Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *Journal of Endodontics* 2005;31:439–43.

41 REYNOLDS, K. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *International Endodontic Journal*, 42, 84–92, 2009.

42 HOSHINO, E. *et al.* *In-vitro* antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *International Endodontic journal* (1996)29.125-130.

43 KIM, JH. *et al.* Tooth Discoloration of Immature Permanent Incisor Associated with Triple Antibiotic Therapy: A Case Report. *Journal of Endodontics* — Volume 36, Number 6, June 2010.

44 NAGATA, J. H. et al. Traumatized Immature Teeth Treated with 2 Protocols of Pulp Revascularization. *Journal of Endodontics* — Volume 40, Number 5, May 2014.

45 BERKHOFF, J. A. et al. Evaluation of Triple Antibiotic Paste Removal by Different Irrigation Procedures. *Journal of Endodontics* — Volume 40, Number 8, August 2014.

46 RUPAREL, B. N. et al. Direct Effect of Intracanal Medicaments on Survival of Stem Cells of the Apical Papilla. *Journal of Endodontics* — Volume 38, Number 10, October 2012.

47 SOARES, J. A. et al. Pulp Revascularization after Root Canal Decontamination with Calcium Hydroxide and 2% Chlorhexidine Gel. *Journal of Endodontics* — Volume 39, Number3, March 2013.

48 LEMOS, M. G. et al. Calcium hydroxide effectiveness associated with drug vehicles in the fight against enterococcus faecalis in the root canal: a literature review. *Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo*. 2015; 27(2): 135-41.