

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Endodontia Regenerativa: Alteração de paradigma no tratamento de dentes necrosados



Renato Eduardo Pinheiro Pereira

Porto, 2014

**Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina Dentária submetida à
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto**

Orientadora: Professora Doutora Irene Graça Azevedo Pina Vaz

Aos meus pais e avós, por tudo o que fizeram por mim

À Marisa, por ser a minha inspiração

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Irene Graça Azevedo Pina Vaz, por toda a disponibilidade e simpatia que sempre me presenteou. Agradeço imenso a oportunidade e o incentivo. Guardarei para sempre os ensinamentos que me transmitiu, que ultrapassam largamente a docência.

Ao Professor Doutor Mário Jorge Silva, por ter tido sempre um gesto de carinho para mim. De meu médico dentista a professor, sempre exemplo máximo de equilíbrio, responsabilidade e solidariedade.

Aos meus pais, pela feliz infância que me proporcionaram. Nunca me esquecerei de todo o amor que me deram.

À Marisa, por me completares. Sem ti nunca teria chegado aqui.

Aos meus avós, por terem sempre um abraço e um beijo para me dar. Obrigado por tudo o que foram, são e sei que serão...

Ao meu primo Daniel e ao meu grande amigo Hélder, por serem, para mim, os irmãos que não tenho.

RESUMO

Introdução: O tratamento de dentes com polpa necrosada especialmente quando se apresentam com formação incompleta da raiz constitui um desafio para o médico dentista. As técnicas convencionais não são completamente eficazes na resolução das consequências que decorrem da perda da função da polpa dentária. As técnicas de endodontia regenerativa, recentemente descritas na literatura, poderão, através de uma abordagem inovadora, melhorar o prognóstico desta patologia.

Objetivos: Fazer uma revisão da literatura atual descrevendo a evolução da endodontia regenerativa, as bases biológicas que a suportam, discutindo a nomenclatura utilizada, escrutinando a metodologia atual e propondo um protocolo clínico atual e simplificado.

Material e Métodos: Recurso à base de dados da PubMed para artigos publicados nos últimos 10 anos com a utilização das palavras-chave “pulp revascularization”, “revitalization”, “apexogenesis”, “regenerative endodontics” e “tissue engineering”. Alguns artigos-chave na área da endodontia foram referenciados não respeitando obrigatoriamente a metodologia apresentada. Foram ainda utilizados livros de referência e selecionados os capítulos com uma vertente relacionada com a endodontia regenerativa.

Desenvolvimento: Os procedimentos de endodontia regenerativa foram iniciados em humanos em 2001 e, desde então, inúmeros casos clínicos têm vindo a ser publicados, com variações protocolares. Estas variações passam sobretudo pela necessidade ou não de indução de coágulo sanguíneo e no tipo de medicação intracanal. Pacientes jovens e dentes permanentes imaturos com polpa necrosada parecem ser transversais aos casos clínicos.

Conclusão: A endodontia regenerativa constitui uma área com grande potencial de desenvolvimento. O estado da ciência atual parece justificar a sua utilização em dentes permanentes com ápice imaturo e polpa necrosada. É importante que o médico dentista domine estes conhecimentos para que possa aplicar na sua prática clínica diária contribuindo para a melhoria da qualidade de vida da população. Os protocolos apresentados constituem uma atualização dos procedimentos regenerativos, permitindo uma prática baseada na evidência científica.

Palavras-chave: Endodontia regenerativa; história; bases biológicas; indicações; considerações; protocolo clínico

ABSTRACT

Introduction: The treatment of necrotic teeth is a major challenge for the dentist, especially in teeth with incomplete growth. Conventional techniques are not totally effective in addressing the adverse consequences of this pulp vitality loss. Regenerative procedures, recently described in the literature, seem able to solve the main problems associated with those conventional techniques, with a better prognosis for this pathology.

Objective: It was aimed to do a review of the current literature to describe the evolution of regenerative endodontics, the biological concepts that support it, to discuss the nomenclature used, to scrutinize the current methodology and to propose a viable clinical protocol.

Material and methods: A search throughout the PubMed database for articles published over the last 10 years, using the keywords “pulp revascularization”, “revitalization”, “apexogenesis”, “regenerative endodontics” and “tissue engineering”. Some articles of relevance in endodontics were used that do not necessarily respect this methodology. Some reference books of endodontics were used and the selected chapters included a component related to regenerative endodontics.

Bibliographic review: The regenerative endodontic procedures were initiated in humans in 2001 and, since then, numerous case reports have been published, with different proposed protocols. Protocols vary especially as regards of the necessity of inducing blood clot and of the type of intra-canal medication. Young patients and immature necrotic permanent teeth seem to be widely selected.

Conclusion: Regenerative endodontics is an area with a great development potential. The current state of the art seems to justify its use in permanent teeth with immature apex and necrotic pulp. It's important that the dentist is aware of all this information so that he can apply it in his daily practice to improve the quality of life of the population. The presented protocols constitute an update for regenerative endodontics, enabling clinicians to perform it, in an evidence-based practice.

Keywords: Regenerative endodontics; history; biology; directions; considerations; clinical protocol

ÍNDICE

1. Introdução.....	Página 1
2. Material e Métodos.....	Página 4
3. Evolução histórica da endodontia regenerativa.....	Página 5
4. Anotações sobre a nomenclatura.....	Página 8
5. Base biológica da regeneração endodôntica.....	Página 11
6. Considerações sobre o protocolo clínico.....	Página 17
a. Seleção do caso clínico.....	Página 17
b. Desinfecção canal.....	Página 19
c. Medicação intra-canal.....	Página 22
d. Indução de coágulo sanguíneo.....	Página 25
e. Selamento do espaço pulpar.....	Página 28
7. Proposta de procedimento regenerador.....	Página 30
8. Conclusão.....	Página 35
9. Referências bibliográficas.....	Página 38
10. Anexos.....	Página 43
a. Anexo 1 – Tabela de casos clínicos de.....	Página 44
endodontia regenerativa	
b. Anexo 2 – Protocolo de elaboração de.....	Página 53
pasta antibiótica tripla de Hoshino	

INTRODUÇÃO

A endodontia corresponde a um ramo da medicina dentária que engloba a morfologia, a fisiologia e a patologia da polpa dentária humana e dos tecidos peri-radiculares. O seu estudo e prática compreendem algumas ciências clínicas básicas como a biologia da polpa, a etiologia, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento de doenças e patologias pulpares e condições peri-radiculares associadas [1]. Atualmente apresenta 4 grandes linhas de atuação que passam pela endodontia preventiva, pela endodontia conservadora, pela endodontia radical e pela endodontia regenerativa. A polpa dentária diz respeito à estrutura vital de qualquer peça dentária e apresenta uma relação importante com os tecidos envolventes, nomeadamente, a dentina, o esmalte, o cimento, o ligamento periodontal e o osso de suporte. Consiste num tecido conjuntivo rico em nervos, vasos sanguíneos, fibras, substância fundamental, e células como os odontoblastos e os fibroblastos [2]. A doença da polpa e dos tecidos envolventes pode ser provocada por fatores físicos, químicos e bacterianos mas a etiologia microbiológica constitui a causa primária da doença pulpar e periapical [3]. O diagnóstico de doença pulpar é feito tendo em conta a condição inflamatória ou infecciosa da polpa, sendo este fundamental para a determinação do plano de tratamento. Uma série de exames subjetivos e objetivos, de sinais e sintomas que passam pela recolha da história médica, inspeção extra-oral e intra-oral, as quais incluem a palpação, a percussão vertical, a avaliação do grau de mobilidade e o exame radiográfico contribuem para o diagnóstico. Ao nível dos testes de sensibilidade pulpar, os testes térmicos, os testes elétricos e os testes de cavidade são os que apresentam maior relevo.

A perda da vitalidade pulpar em dentes permanentes acompanhada de falta de um crescimento longitudinal e transversal radicular constitui um desafio particular

para o médico dentista. Os ápices abertos, característicos destas situações, dificultam a preparação e selamento do sistema de canais radiculares de modo adequado, influenciando o prognóstico do tratamento endodôntico convencional (Figura 1) [4-7]. Como resultado da perda de vitalidade, a deposição de dentina radicular vai ser interrompida, tornando os dentes mais suscetíveis à fratura tanto durante como após o tratamento, com um rácio raiz-coroa por vezes desfavorável [4, 8-10].



Figura 1. Dente 12 com ápice aberto

O tratamento convencional preconiza o uso de hidróxido de cálcio intracanal para induzir a formação de uma barreira calcificada ao nível do ápice radicular, apresentando resultados relativamente previsíveis mas também algumas desvantagens como as múltiplas consultas e a possível recontaminação e fratura durante ou após o tratamento [4, 11]. Em 1999, Torabinejad [12] introduziu a técnica de barreira apical com colocação apical de mineral trióxido agregado (MTA), para facilitar a obturação dos canais radiculares, apresentando elevadas taxas de sucesso clínico, além da redução do número de sessões de tratamento [4, 13-15]. No entanto, nenhuma das técnicas é capaz de permitir o crescimento continuado da raiz o que poderá implicar, a médio ou longo prazo, uma perda dentária prematura (Figura 2 e 3) [9, 15-17].

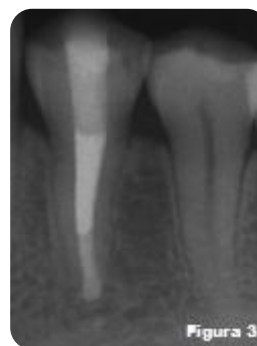


Figura 2. Dente 11 com tratamento de apexificação convencional. **Figura 3.** Dente 34 com tratamento de apexificação com MTA. Fonte: Jeeruphan e colaboradores, *Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study*. J Endod, 2012. 38(10): p. 1330-6 (sem autorização do autor)

Um procedimento inovador e alternativo tem vindo a ser descrito na literatura, designado de endodontia regenerativa, o qual se baseia em princípios biológicos, promovendo uma formação continuada dos tecidos duros, inclusive da dentina e das estruturas radiculares, assim como de células do complexo pulpo-dentinário [18-20].

Inúmeros casos clínicos deste novo procedimento têm sido apresentados, com metodologias em constante alteração, com relatos de sucesso no tratamento de dentes permanentes imaturos necrosados, proporcionando um crescimento longitudinal e transversal da raiz e, nalguns casos, com recuperação da vitalidade pulpar [15, 21-25]. Contudo, nem todos os casos clínicos apresentam um prognóstico favorável sendo imperativo definir com maior rigor critérios de seleção de casos e protocolos baseados em estudos clínicos controlados para que a rápida evolução científica se possa traduzir, no mais curto espaço de tempo, num benefício para os pacientes, na prática clínica diária.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura sobre o tema da endodontia regenerativa para que se possa aprofundar em detalhe a história deste procedimento, avaliar o sucesso clínico do mesmo, perceber o seu potencial de aplicação na prática clínica, compreender os motivos biológicos que estão subjacentes, discutir os inconvenientes, escrutinar a metodologia atual e tentar perceber qual será a evolução da técnica, estabelecer as indicações para a sua realização e sensibilizar os profissionais para esta nova modalidade de tratamento que parece promissora no tratamento de dentes permanentes imaturos necrosados mas também, eventualmente, no tratamento de dentes permanentes totalmente desenvolvidos.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada através duma pesquisa na base de dados da PUBMED e da EBSCO até Abril de 2014. Os limites da pesquisa foram de 10 anos para artigos em inglês, português e espanhol. Foram incluídos no trabalho todos os artigos considerados relevantes na área da endodontia regenerativa. Visto que não existe ainda um termo MeSh para a endodontia regenerativa, recorreu-se a várias palavras-chave: “pulp revascularization”, “revitalization”, “apexogenesis”, “regenerative endodontics” e “tissue engineering”. Devido à larga abrangência desta revisão, foram selecionados ainda alguns artigos de referência na área da endodontia para fundamentar determinadas partes do trabalho, não respeitando impreterivelmente o limite temporal e as palavras-chave acima indicados.

Os livros de referência utilizados foram selecionados tendo em conta o prestígio dos seus autores e a data de publicação, sendo um de 2008 e outro de 2011. Os capítulos utilizados foram aqueles que se mostraram pertinentes para responder às diferentes partes do trabalho.

Evolução histórica da endodontia regenerativa

A primeira experimentação que suportou o conceito de regeneração dos tecidos dentários surgiu em 1952, quando, segundo Murray [18], Hermann descreve a aplicação de hidróxido de cálcio para a terapia de polpa vital e tenta perceber a reação da polpa dentária. Mais tarde, Ostby [26], em 1961, estuda a importância da formação de coágulo sanguíneo na revascularização de tecido no terço apical do canal em dentes permanentes. Foi ainda preconizado, nos dentes com polpa necrosada, o tratamento com formaldeído a 4% e com sulfatiazol realizado antes da obturação definitiva [9]. Embora não tivesse sido possível observar nova formação tecidual, constituiu, no entanto, uma das fundações para os estudos subsequentes na área da endodontia regenerativa [20, 27]. Segundo Diogenes [27], Rule e Winter em 1966, documentaram o desenvolvimento radicular e a resolução da infecção periapical em dentes permanentes imaturos com polpa necrosada, com a utilização de pastas antibióticas nos canais radiculares. Ostby foi um dos autores mais importantes no desenvolvimento de conceitos regeneradores, juntamente com Hjortdal, em 1971, e mais tarde com Horsted em 1978 [7, 27-29]. Com o uso de pastas antibióticas e promoção intencional de hemorragia intra-canal, comprovou-se que o crescimento continuado da raiz e a revascularização pulpar são possíveis mesmo em dentes com polpa necrosada, apesar dos novos tecidos moles formados não apresentarem semelhanças com o tecido pulpar normal. Law [6], em 2013, descreve ainda que Myers e Fountain em 1974 reportaram um crescimento radicular pequeno perante a presença de coágulo sanguíneo e/ou substitutos de sangue em contacto com os tecidos periapicais. De referir ainda o contributo de Nevins e de Finkelstein para a endodontia regenerativa, os quais propuseram a obturação curta

com guta-percha e colocação apical de gel com colagénio para a formação de tecido conjuntivo laxo e denso [6, 30].

Os resultados nem sempre favoráveis destes protocolos podem estar relacionados com os materiais, instrumentos e técnicas usadas, tornando-os ainda pouco previsíveis.

Ao longo das últimas décadas a ciência da revascularização, no âmbito do tratamento de dentes com polpa viva e/ou necrosada, continuou a avançar, sobretudo com experimentação animal, tendo sido comprovado, radiográfica e histologicamente, que é possível a revascularização de dentes imaturos permanentes avulsionados após a sua reimplantação, sendo a desinfecção fundamental para o sucesso deste procedimento [18, 29, 31-34]. A engenharia tecidual, com o propósito de desenvolver substitutos funcionais para os tecidos danificados surgiu na década de 90 e, mesmo sem experimentação clínica em humanos, parece apresentar um forte potencial para a regeneração pulpar e dentinária [11, 30, 35-37] .

Foi já no século XXI que se fez a 1ª experimentação em humanos com recurso a técnicas regeneradoras. Iwaya [38], em 2001, apresentou um caso de pré-molar mandibular com periodontite apical tratado com instrumentação leve do canal, irrigação com hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogénio e colocação de pasta antibiótica com metronidazol e ciprofloxacina no canal para promover a desinfecção canal, tendo os resultados sido promissores, com a recuperação de vitalidade pulpar e aumento da espessura radicular apical.

Perante os resultados clínicos recentemente obtidos, a evolução da endodontia regenerativa tem crescido de modo exponencial com Banchs e Trope

[39], em 2004, a proporem um novo protocolo com recurso a uma pasta antibiótica tripla com ciprofloxacina, metronidazol e minociclina que visava replicar as características únicas dos dentes avulsionados não infetados e que foi baseada na pasta desenvolvida por Hoshino [40], em 1996, a qual mostrou atividade antibacteriana eficaz, mesmo nas camadas mais profundas da dentina radicular [41].

Inúmeros casos clínicos têm sido apresentados a partir de 2006, com inovações constantes do protocolo clínico, de modo a responder aos problemas consequentes das metodologias clínicas anteriores [4, 11, 21, 34, 42, 43]. A mais recente inovação consiste na colocação intra-canal de plasma rico em plaquetas (PRP), proposto em 2012 por Jadhav [44], com melhoria dos resultados clínicos ou de fibrina rica em plaquetas (FRP), proposta no mesmo ano por Shivashankar [45]. Para terminar, referir apenas o 1º caso clínico apresentado por Paryani [46], em 2013, de tratamento revascularizador em 2 dentes permanentes necrosados com periodontite apical e ápex formado onde se verificou a resolução da patologia periapical em ambos e ganho de vitalidade pulpar num dos casos, confirmado pela resposta pulpar positiva perante o teste do frio e elétrico. A discussão sobre os resultados clínicos e sobre a metodologia mais adequada para o tratamento de dentes permanentes imaturos necrosados vai ser realizada mais à frente no trabalho.

Anotações sobre a nomenclatura

Os avanços substanciais verificados nos últimos anos sobre os procedimentos endodônticos no tratamento de dentes com raízes incompletamente formadas fez surgir alguma controvérsia sobre a nomenclatura mais adequada para os descrever. A apexificação define-se como um método realizado sobre dentes imaturos com polpa necrosada para induzir a formação de barreira calcificada sem desenvolvimento radicular [19, 32]. A apexogénese define-se como um procedimento clínico efetuado sobre dentes imaturos com polpa viva de modo a permitir o desenvolvimento e maturação radicular [30].

No âmbito da endodontia regenerativa Iwaya e colaboradores [38], em 2001, na sequência dos desenvolvimentos históricos, descrevem o tratamento com o objetivo de promover a formação continuada da raiz pelo nome de revascularização. O termo revascularização ou revascularização pulpar vem sendo usado com frequência por inúmeros autores mas o seu uso não é consensual [14, 21, 39, 47, 48]. Revascularização, como o próprio nome indica, implica a recuperação da vascularização. Em 2008, Trope [49] e Huang e colaboradores [50] concluem que revascularização não é o termo apropriado para descrever os tratamentos endodônticos regeneradores, baseando-se no facto de que este não contempla todos os resultados desejados nos procedimentos endodônticos regenerativos. Estes procedimentos visam a regeneração do complexo dentino-pulpar, a resolução da periodontite apical e a capacidade de promoção de um desenvolvimento continuado da raiz e não apenas a revascularização do espaço pulpar até porque, por si só, esta não parece ser capaz de promover esse crescimento [51]. Nesses mesmos trabalhos é discutida a possível utilização da terminologia de regeneração tecidual guiada, sobretudo usada em periodontologia e que pressupõe a

regeneração de estruturas periodontais. Isto implica a neoformação, no espaço pulpar, de tecido ósseo, cimentário ou do ligamento periodontal, algo que ainda não está absolutamente claro [52].

Mais recentemente, Torabinejad [53], em 2011, e Lenzi [54], em 2012, propõem o uso da palavra revitalização já que parece ser mais apropriada para a descrição da formação de novo tecido vivo, independentemente da sua origem.

Segundo alguns autores, o desenvolvimento continuado da raiz, em casos de alguma vitalidade pulpar, pode ser descrito como maturogênese [9, 28, 55]. No entanto, Wigler [9], em 2013, propõe o uso da palavra maturogênese para os procedimentos que promovem o desenvolvimento continuado da raiz em dentes permanentes imaturos necrosados e da palavra apexogênese quando existe ainda alguma vitalidade pulpar.

Diogenes [27], em 2013, propõe o uso do termo procedimentos endodônticos regenerativos (PER's) englobando toda a nomenclatura utilizada ao longo dos últimos anos e assumindo que compreende todos os procedimentos que visam permitir uma reparação organizada da polpa dentária não excluindo novas modalidades terapêuticas emergentes que irão recorrer a materiais biológicos mais apropriados.

Algumas outras terminologias foram empregues nos tratamentos regeneradores em endodontia, nomeadamente “terapia de revascularização/revitalização” em 2014 por Lin [56].

O termo endodontia regenerativa também se encontra descrito na literatura e apresenta uma possibilidade de aplicação muito mais vasta já que compreende todo

o tipo de regeneração, tanto a nível do desenvolvimento radicular como a nível da proliferação de tecido (pulpar ou não) no espaço pulpar.

“Endodontia regenerativa” será, provavelmente, a designação mais indicada para descrever todos os procedimentos realizados sobre dentes com polpa não vital quando se pretende a recuperação da sua vitalidade, a revascularização do espaço canal e/ou a formação continuada da raiz. O termo regeneração compreende, no seu significado, a neoformação de tecido quando processos fisiológicos são interrompidos, substituídos por processos patológicos, e o organismo, por si só, não consegue repor a sanidade tecidual. A endodontia regenerativa permite resolver os processos patológicos da lesão pulpar e periapical e iniciar o desenvolvimento de tecido, seja ele pulpar, dentinário, ósseo, cimentário ou ligamentar, aceitando toda a metodologia atual e futura que queira auxiliar o sucesso e eficácia clínica da regeneração endodôntica.

Base biológica da regeneração endodôntica

A obtenção de regeneração de tecido pulpar e crescimento continuado do ápice radicular em termos longitudinais e transversais em dentes permanentes com polpa necrosada exige o conhecimento das suas bases biológicas para que o tratamento realizado com esses propósitos consiga maximizar todas as potencialidades celulares humanas. Deste modo, torna-se essencial a fundamentação biológica dos mais recentes casos de endodontia regenerativa em humanos de modo a se entender os fenômenos biológicos subjacentes à resposta física obtida.

O desenvolvimento dentário no ser humano é iniciado na 5ª semana de gestação com o desenvolvimento da dentição decídua enquanto a dentição permanente inicia o seu desenvolvimento pela 14ª semana [57]. Os dentes derivam de 2 tipos celulares principais: ectoderme que dará origem ao esmalte e crista neural cefálica derivada do ectomesênquima que dará origem à dentina, à polpa dentária e ao tecido periodontal [57, 58]. O desenvolvimento da estrutura dentária constitui um processo contínuo que se inicia pela formação da parte coronal do dente e, posteriormente, pela parte radicular.

Ao nível do desenvolvimento radicular, este inicia-se após a formação do esmalte e ocorre graças à bainha epitelial de Hertwig (BEH) que vai determinar o tamanho e a forma das raízes dentárias [58]. Perante a deposição de cemento radicular algumas células derivadas da BEH, as células de Malassez, vão ficar aprisionadas no ligamento periodontal dando origem aos restos epiteliais de Malassez (REM) que parecem apresentar capacidade de divisão celular mesmo em idades adultas e que podem contribuir para a proliferação de tecido epitelial em

casos de lesão inflamatória crônica, produzindo um quisto apical [58]. Interrupções fisiológicas durante o desenvolvimento radicular impedem, nalguns locais, a dentinogênese, dando origem a canais acessórios que podem mesmo criar uma via de comunicação entre o ligamento periodontal e a polpa radicular, o que pode dar origem a doença pulpar em dentes periodontais ou periodontite em caso de infecção pulpar [58].

A capacidade pulpar de reparação está altamente reconhecida, sobretudo ao nível da formação de dentina terciária ou reparativa em resposta a estímulos externos [59]. Verificou-se ainda que, nalguns casos, a polpa responde a estímulos nocivos substituindo os elementos celulares por tecido conjuntivo fibroso rico em colagénio, o que se encontra claramente dentro do potencial reparativo da mesma [58]. O conhecimento crescente e detalhado dos mecanismos funcionais reparadores da polpa permitiu um desenvolvimento sustentado na área da regeneração pulpar e na área da engenharia tecidual.

Ao nível dos tecidos peri-radulares, estes são constituídos por cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. O cemento radicular contém inúmeros fatores de crescimento que, em determinadas condições, podem ser libertados e relacionar-se com os cementoblastos na formação de cemento para a resolução da inflamação [32, 60, 61]. O ligamento periodontal é fortemente irrigado e constituído por populações celulares heterogêneas, inclusive restos epiteliais de Malassez, células estaminais multipotenciais com grande capacidade de diferenciação e uma matriz extracelular [58, 60]. O osso alveolar, que rodeia as peças dentárias, contém uma matriz rica em fatores de crescimento que se relacionam com os osteoblastos para a resolução de processos inflamatórios [32, 60]. Todas estas características dentárias são fundamentais na resolução da grande maioria das agressões dentárias. No

entanto, em casos de polpa necrosada, a resposta imunológica no sistema canalar, por perda de irrigação, não ocorre já que nem as defesas do organismo nem a terapia antibiótica geral conseguem penetrar no sistema canalar. A eliminação efetiva dos agentes microbianos do sistema canalar radicular permite a restauração da estrutura original dos tecidos peri-radiculares por processos reparativos e regeneradores [58]. Existem, no entanto, inúmeros fatores que influenciam a resolução da inflamação periapical e que devem ser tidos em conta em todo o tipo de tratamento endodôntico como os problemas nutricionais, desordens do sistema imunológico, consumo de tabaco, tratamentos oncológicos com radioterapia e outras doenças sistêmicas [60, 62].

O sucesso dos procedimentos endodônticos regenerativos na revascularização e na aposição apical de dentina e de cimento perante a necrose pulpar parece depender da capacidade de sobrevivência das células estaminais que se encontram nessa zona. As células estaminais possuem 2 características maior que são a capacidade de auto-renovação e a capacidade de dar origem a células diferenciadas, algo que depende do tipo de célula estaminal e da sua capacidade de diferenciação, havendo nomeadamente as células totipotentes, as células pluripotentes e as células multipotentes, às quais pertencem as células dentárias estaminais [30]. Ao nível da região periapical e com interesse para os procedimentos regeneradores, existem 5 tipos de células estaminais: células estaminais da papila apical (CEPA); células estaminais da polpa dentária (CEPD); células estaminais do ligamento periodontal (CELP); células estaminais da medula óssea (CEMO); células progenitoras da inflamação periapical (CPIP) (Figura 4) [20, 27, 30, 63].

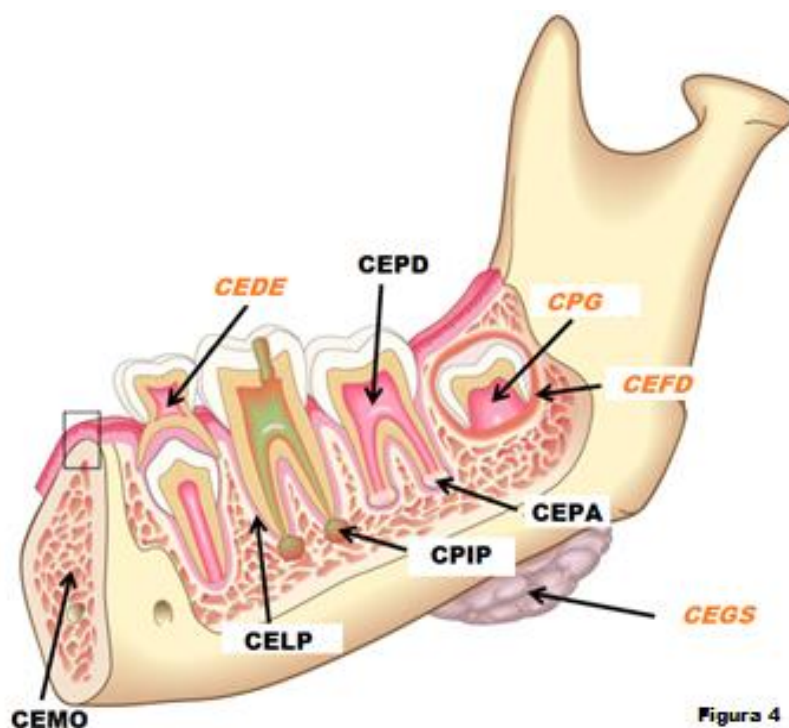


Figura 4

Figura 4. Desenho esquemático das potenciais fontes de células estaminais pós-natais na cavidade oral. Os tipos celulares mais importantes no contexto da endodontia regenerativa são: as Células Estaminais Medula Óssea (CEMO), as Células Estaminais do Ligamento Periodontal (CELP), as Células Progenitoras da Inflamação Periapical (CPIP), as Células Estaminais Polpa Dentária (CEPD) e as Células Estaminais da Papila Apical (CEPA). As restantes células identificadas são as seguintes: Células Estaminais da Dentição Decídua Exfoliada (CEDE), as Células Progenitoras do Gérmen dentário (CPG), as Células Estaminais do Folículo Dentário (CEFD) e as Células Estaminais das Glândulas Salivares (CEGS). Adaptado de Hargreaves e colaboradores, *Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures*. J Endod, 2013. 39 (3 Suppl):p. S30-43 (sem autorização do autor)

As CEPA localizam-se em grande proximidade com o espaço canal aradicular e constituem uma grande fonte de células estaminais para os procedimentos regeneradores, os quais se baseiam, efetivamente, em terapias baseadas em células estaminais [27, 64]. Estas células apresentam capacidade de diferenciação osteoblástica, odontoblástica (fonte primária de odontoblastos para o crescimento radicular) e adipogénica, sendo ainda capazes de expressar marcadores miogénicos e neurogénicos [19, 30, 65].

No mesmo sentido, as CELP apresentam também potencial osteogénico e adipogénico, assim como diferenciação condrogénica [19, 66]. As CEPA e as CELP

parecem contribuir para a regeneração tecidual dentária de polpa, dentina, cimento e tecido periodontal [9, 19, 20, 60, 67-69].

A BEH e os restos epiteliais de Malassez, por serem capazes de regular as CEPA e as CELP através de interações complexas, apresentam um papel crucial na formação radicular de cimento e na formação de dentina radicular [32, 70]. Mesmo que uma pequena porção de restos epiteliais de Malassez sobreviva após um evento traumático, o potencial de regeneração ainda existe para permitir a formação continuada da raiz [9, 71].

Por fim, apenas referir que as CEMO no osso alveolar são capazes de se diferenciarem em osteoblastos, condrócitos e adipócitos perante estimulação [32]. Shah [34], em 2008, propôs mesmo que estas células juntamente com as CELP podem ser transferidas para o canal radicular perante hemorragia induzida e produzir tecido ósseo/dentinário.

As CEPA parecem, contudo, ser as mais importantes para a regeneração tecidual ao fornecerem os odontoblastos. A sua capacidade de sobrevivência mesmo perante infeção periapical parece estar relacionada com a sua localização apical, beneficiando de circulação colateral, o que parece prevenir a sua morte celular mesmo perante processos extensos de necrose pulpar [11, 30, 66].

Todos estes processos biológicos exigem que alguns requisitos básicos sejam cumpridos. Em primeiro lugar, é fundamental que o canal radicular esteja desinfetado para ocorrer um microambiente favorável à proliferação e diferenciação de células estaminais [18, 21, 27, 30, 34, 66]. Em segundo lugar, parece importante que a abertura apical do canal seja larga para favorecer a regeneração tecidual, o que sugere que em dentes permanentes com ápice fechado seja preconizada uma

instrumentação com aumento de diâmetro entre 1 e 2 mm [18, 28]. Por último, alguns estudos sugerem que, de modo geral, os pacientes mais novos apresentam maior capacidade de cicatrização e maior potencial regenerativo por parte das células estaminais o que parece favorecer a sua prática em pacientes jovens, algo que ainda não se provou no âmbito estritamente dentário [20, 28].

No que se refere à engenharia tecidual, Hargreaves [28] em 2008 identificou 3 elementos que contribuem para o sucesso do procedimento regenerador. O primeiro elemento exige a existência de uma fonte de células capaz de se diferenciar no componente tecidual desejado. O segundo elemento exige a presença de fatores de crescimento e de mediadores tecidulares específicos para guiar a regeneração tecidual, de modo a que os resultados histológicos sejam favoráveis [63]. Por fim, o terceiro elemento exige que haja um esqueleto tridimensional que suporte o crescimento seletivo de tecidos e a sua diferenciação, sendo o plasma rico em plaquetas, mencionado por Marx [72], em 2004, um esqueleto potencialmente ideal para os procedimentos regeneradores [53, 63, 73]. A aplicação de fatores quimiotáticos exógenos para promover a migração das células estaminais para o sistema canalar evitando a laceração da papila apical (disrupção com os REM) constitui a base atual da investigação pré-clínica na área [27, 74, 75].

Considerações sobre o protocolo clínico

A presença de periodontite apical ou abscesso apical crônico em dentes com o ápice incompletamente formado são os principais casos clínicos com indicação, de acordo com o estado da ciência atual, de realização de procedimentos de endodontia regenerativa. As células responsáveis pelo crescimento radicular presentes na zona peri-radicular parecem ser capazes de sobreviver a condições de necrose intensa e promover, perante protocolo apropriado, o desenvolvimento continuado da raiz dentária e mesmo recuperação da vitalidade pulpar.

Deste modo, torna-se importante analisar os principais passos da técnica de endodontia regenerativa de modo a maximizar os resultados clínicos. Convém ainda referir que os inúmeros casos clínicos descritos na literatura apresentam alguns princípios praticamente transversais:

- Pacientes jovens
- Dentes permanentes com polpa necrosada e ápices imaturos
- Instrumentação mínima e irrigação delicada mas abundante
- Colocação de medicação intracanal
- Indução de coágulo sanguíneo
- Selamento do espaço pulpar no final do tratamento para evitar a contaminação bacteriana

Seleção do Caso Clínico

A seleção do caso é de grande importância para o sucesso dos procedimentos regenerativos na endodontia atual. Para este efeito, a Associação Americana de Endodontia (AAE) desenvolveu um documento publicado em Julho de

2013 [76] que refere que, na seleção do caso: o dente em questão deve apresentar polpa necrosada e ápice imaturo; deve existir uma boa relação e colaboração por parte do paciente e da família; o paciente não deve apresentar alergias a medicamentos nem a antibióticos necessários para o protocolo clínico; o dente apresente destruição coronária reduzida para que não seja necessário a colocação de retenção radicular na restauração final.

Um aspeto crítico para o procedimento regenerador é, efetivamente, a dimensão do forâmen apical já que dentes com o desenvolvimento radicular terminado ou praticamente terminado podem limitar a irrigação, comprometendo o sucesso do tratamento, mas também pelo facto de os ápices imaturos parecerem apresentar uma maior quantidade de células estaminais que os ápices pós-maturação [64]. Parece haver consenso na bibliografia que diâmetros apicais superiores a 1,1 mm são os mais indicados para os procedimentos regeneradores, apesar de haver alguns casos documentados com diâmetros inferiores (Figura 5 e 6) [6, 46].

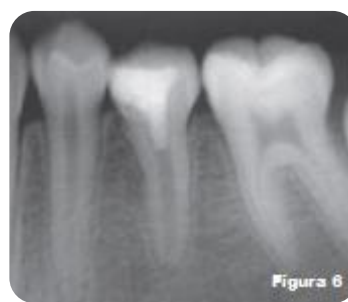


Figura 5. Dente 35 com diagnóstico de polpa necrosada e abscesso apical crônico. **Figura 6.** Dente 35, 12 meses após tratamento por endodontia regenerativa. Fonte: Bezgin e colaboradores, *Concentrated platelet-rich plasma used in root canal revascularization: 2 case reports*. Int Endod J, 2014. 47(1): p. 41-9 (sem autorização do autor)

Uma boa colaboração por parte do paciente e dos familiares é também muito importante visto que os pacientes são jovens, estando inerente uma componente comportamental individual e uma possibilidade aumentada de novas fraturas. O

paciente/tutor deve também ser alertado para o facto de o procedimento implicar a realização de várias consultas ao longo de alguns meses, para a possibilidade de ocorrer dor e descoloração dentária e para o facto de, por ser um tratamento relativamente recente e com eficácia pouco previsível, outras abordagens mais convencionais puderem vir a ser necessárias, nomeadamente, extração, apexificação ou tratamento endodôntico radical (T.E.R.).

A nível etiológico, este não parece ser um fator importante na seleção de casos visto que os inúmeros casos clínicos publicados compreendem diferentes etiologias nomeadamente trauma, anomalias dentárias, cáries e fatores iatrogénicos estando o sucesso clínico independente da etiologia [27].

Não existe ainda nenhum caso relatado de endodontia regenerativa em paciente com doença genética, condição médica importante ou sistema imune comprometido que nos permita indicá-las como contra-indicação mas é importante clarificar que pacientes com alterações na cicatrização não devem ser bons candidatos para os procedimentos aqui discutidos [77].

Desinfecção canal

Os diversos ensaios clínicos publicados realizam pouca ou nenhuma instrumentação do canal e dependem, para a resolução da infeção, duma desinfecção eficaz do canal radicular e das estruturas adjacentes, nomeadamente do osso alveolar e do ligamento periodontal. Na seleção do tipo de agente desinfetante, da sua concentração e da sua combinação com outros agentes é fundamental ter em conta as propriedades bacteriostáticas e bactericidas mas também a sua capacidade de, ao mesmo tempo, permitirem a sobrevivência e proliferação das células estaminais [27]. A instrumentação canal deve ser mínima ou nula

prevenindo um maior enfraquecimento das paredes dentinárias bem como a remoção de tecido vivo do ápice. A irrigação deve limitar-se à porção mais coronal do canal radicular. Esta atuação menos invasiva, embora possa implicar uma menor eficácia na desinfecção dos túbulos dentinários é preconizada pelas repercussões negativas a nível da sobrevivência das células estaminais duma irrigação mais agressiva [9, 20, 29, 38].

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é o principal irrigante antimicrobiano na área da endodontia. Este agente foi utilizado em todos os casos clínicos de endodontia regenerativa até à presente data com exceção de um caso clínico reportado por Soares e colaboradores [78] em que é usado apenas um gel de clorexidina (CHX), solução salina estéril, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e soro fisiológico. O hipoclorito de sódio é o agente disponível mais efetivo mas ensaios clínicos demonstram que é apenas eficaz na remoção de 40-60% dos microrganismos nos casos de canais radiculares infetados, pelo pequeno volume canalar, pela fraca penetração nos túbulos dentinários e pela capacidade tampão da dentina [29, 79]. A sua utilização no âmbito da endodontia regenerativa apresenta alguma variabilidade ao nível da sua concentração, entre 1 a 6%, sendo mais prevalente a formulação de 2,5% (Anexo 1). A decisão clínica vai depender do objetivo de desinfecção, estando o sucesso da endodontia regenerativa dependente, em grande medida, do controlo do processo infeccioso. O hipoclorito de sódio apresenta como vantagens a forte ação antimicrobiana e a capacidade efetiva na dissolução de tecido orgânico mas, como desvantagens, a diminuição da fixação de células estaminais à dentina, a redução da diferenciação odontoblástica e o efeito citotóxico nas células estaminais [6, 29, 73, 80, 81]. Concentrações baixas de NaOCl (1,5%) são recomendadas pela AAE, devido à diminuição significativa da sobrevivência das CEPA em concentrações

mais elevadas [27]. Por se tratar duma molécula algo instável e por não conseguir manter um ambiente asséptico para a regeneração, Fouad assume que poderá não ser o agente mais efetivo para a endodontia regenerativa e sugere, inclusive, a sua utilização apenas numa fase inicial e que ,posteriormente, seja inativado com 5% de tiosulfato de sódio [79].

Estudos clínicos vieram demonstrar que a utilização de ácido etilenodiaminotetracético a 17% na irrigação final parece reverter os efeitos detrimenais do NaOCl promovendo a sobrevivência e diferenciação das CEPA. Este efeito parece estar associado à capacidade quelante do agente, desmineralizando a superfície da dentina e removendo a camada de esfregaço dentinária (*“smear layer”*), permitindo, por um lado, a melhor penetração dos medicamentos e dos irrigantes nas camadas mais profundas dos túbulos dentinários e, por outro lado, uma maior capacidade de adesão e de crescimento de células mesenquimatosas e de solubilização de fatores de crescimento sequestrados na dentina como o fator de crescimento tecidual β (TGF- β) e a sialoproteína dentinária, importantes estimulantes da proliferação e diferenciação das células estaminais [27, 79, 82].

A clorexidina (CHX) corresponde a mais um agente irrigante utilizado com frequência na endodontia regenerativa. Ensaio clínicos demonstraram a sua efetividade quando intercalada com o uso de hipoclorito de sódio a 1% mas ainda não foi possível determinar quais as concentrações e combinações de irrigantes mais efetivas [79, 83, 84]. Contudo, a sua ação bactericida parece ser demasiado citotóxica para as células estaminais e, por isso, a sua utilização, segundo alguns autores, deve ser evitada no âmbito da endodontia regenerativa [6, 73].

De referir que o recurso a soro fisiológico em muitos casos clínicos publicados visa apenas auxiliar na remoção de hipoclorito de sódio que se encontre no canal, numa tentativa de reduzir ao máximo a toxicidade do mesmo e melhorar a resposta regeneradora mas também prevenir uma possível interação entre o hipoclorito e a clorexidina com a formação de um precipitado no canal [6, 77, 85].

Medicação intra-canalar

Após irrigação lenta e abundante é frequente, segundo a literatura, a colocação de um medicamento intra-canalar que promova a erradicação bacteriana das paredes dentinárias do canal radicular favorecendo, assim, a revascularização e a regeneração celular. Existe apenas um caso clínico descrito até à data em que não foi colocada nenhuma medicação intra-canalar, com resultado clínico aceitável [86]. A investigação na área da endodontia regenerativa tem utilizado vários tipos de medicação, nomeadamente pastas antibióticas, pastas de hidróxido de cálcio isoladamente ou associadas com antibióticos e formocresol (Anexo 1).

A pasta antibiótica tripla é, sem dúvida, a medicação intra-canalar mais comumente utilizada, sendo a mistura antibiótica de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina numa proporção de 1:1:1 a mais frequente, conhecida também como pasta de Hoshino, tendo sido descrita a sua utilização em humanos, pela 1ª vez, num estudo publicado em 2004 [27, 39, 40]. O uso de pastas antibióticas na área da endodontia data já de 1951 mas o seu uso foi descontinuado pela preocupação ao nível da sensibilização dos pacientes ou pelo desenvolvimento de resistências e de superinfecções [29, 51]. Uma nova análise tendo em conta os avanços sobre a microbiologia das infeções, a falta de evidência quanto à difusão periapical do antibiótico a partir do canal e a necessidade de um nível superior de desinfeção

nestes casos deve ser tida em conta [29, 51, 79]. Inúmeros estudos vieram comprovar a eficácia da medicação antibiótica na destruição bacteriana mesmo em camadas mais profundas da dentina radicular, ação esta que pode ser potencializada pela mistura com vários antibióticos, originando uma ação sinérgica pelos vários espectros de ação e eficácias na supressão da população microbiana endodôntica [8, 9, 29, 40, 41, 79]. De salientar ainda que as pastas antibióticas são geralmente utilizadas num meio com polietilenoglicol, água, água salina ou propilenoglicol e que devem ser preparadas em consultório pelo médico dentista (Anexo 2) [27, 40]. Parece existir, atualmente, um renovado interesse na utilização de antibióticos como medicação intra-canal [87].

A erradicação bacteriana é um dos grandes objetivos da medicação intra-canal mas a sobrevivência das CEPA não pode ser desprezada. A pasta antibiótica tripla, assim como a pasta de hidróxido de cálcio, parecem ser biocompatíveis e não interferir com o processo de cicatrização [88]. Em 2012, um estudo de Ruparel e colaboradores [89] veio concluir que concentrações altas de antibiótico apresentam um efeito nefasto para a sobrevivência das CEPA enquanto baixas concentrações de hidróxido de cálcio permitem a sobrevivência e a proliferação dessas células. Algo tem de ser feito de modo a reduzir a concentração da medicação antibiótica para que possa ter efeitos mínimos sobre a viabilidade das células estaminais (0,01 a 0,1 mg/mL) ou alterar o paradigma atual e regresso à pasta de hidróxido de cálcio como medicamento de primeira escolha, colocada apenas no terço coronal da raiz, como propõe Diogenes e colaboradores [27].

Ainda em relação às pastas antibióticas, são vastas as combinações de fármaco, concentração e associação de antibióticos usados no âmbito da endodontia regenerativa (Anexo 1). Estas combinações visam sobretudo responder aos efeitos

clínicos e biológicos adversos como o desenvolvimento de resistência bacteriana, reações alérgicas por parte dos pacientes a agentes antibióticos como a penicilina e à possibilidade aumentada de descoloração dentária. Ao nível da descoloração dentária, a minociclina parece ser o principal antibiótico implicado e, por esse motivo, deve ser evitado em situações de importância estética com eventual substituição por cefaclor ou clindamicina [24, 25, 74, 90]. A presença de MTA na porção cervical do canal, mesmo quando este é branco, parece também contribuir para a descoloração dentária [6, 9, 13, 22, 91, 92]. O selamento coronal da dentina com agente adesivo ou resina composta ou o uso de pasta de hidróxido de cálcio devem ser considerados (Figura 7) [74, 92].



Figura 7. Descoloração dentária em dente 11 após tratamento com pasta antibiótica tripla. Fonte: Kim e colaboradores, *Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report*. J Endod, 2010. 36(6): p. 1086-91 (sem autorização do autor)

Já em relação à medicação intra-canal com pasta de hidróxido de cálcio esta parece induzir a formação de camada de tecido calcificado que pode ocupar o espaço pulpar e impedir a regeneração tecidual a partir dessa camada [11, 30]. A preocupação de danos das células estaminais impedindo a capacidade de diferenciação em odontoblastos parece agora desacreditada [39, 89]. As suas características antimicrobianas e de barreira físico-química perante a reinfeção

parecem ser importantes ao nível da endodontia regenerativa [9]. No entanto, o seu elevado pH poderá destruir células vivas no processo reparador e a calcificação que induz em contacto com tecidos moles são aspetos que devem ser tidos em conta [30, 39]. A colocação deste material apenas no terço coronal do canal parece minimizar as desvantagens, limitando a sua toxicidade [91, 93].

Para terminar, de referir ainda dois estudos publicados em 2010 que comprovam a eficácia da técnica de desinfecção canalar pela irrigação com pressão apical positiva, com o sistema “EndoVac”, em relação à irrigação convencional associada à medicação antibiótica tripla. Estes estudos concluem que o 1º constitui um protocolo de desinfecção promissor já que providencia redução bacteriana similar à convencional, podendo a medicação intra-canal ser desnecessária se a irrigação canalar for realizada com pressão apical positiva [29, 94, 95].

Indução de Coágulo Sanguíneo

Perante a ausência de sinais e sintomas de doença peri-radicular e após todas as etapas fundamentais para a desinfecção do canal radicular, o tratamento regenerador continua. Para além do necessário ambiente livre de bactérias é importante a criação de uma estrutura que permita o crescimento de tecido, visto que este não pode ocorrer para um espaço vazio [8]. Esta estrutura tridimensional é denominada na literatura de “scaffold”, ou esqueleto (matriz extracelular), e é usada com o objetivo de permitir a proliferação celular e a vascularização [55]. A constituição deste esqueleto é de extrema importância para o sucesso da regeneração já que são as moléculas da matriz extracelular que controlam a diferenciação das células estaminais [8, 28].

A importância desta temática no sucesso da endodontia regenerativa é enorme e, exemplo disso, foi que na 2ª publicação de ato clínico de regeneração endodôntica em humanos, publicada em 2004, é induzido precisamente o coágulo sanguíneo para funcionar como esqueleto de deposição de novo tecido [39]. Este coágulo sanguíneo parece ser capaz de fornecer células mesenquimatosas indiferenciadas ao espaço pulpar que apresentam grande capacidade diferenciadora, mas também fatores de crescimento e proteínas que irão facilitar a regeneração tridimensional de tecidos [20, 30, 64, 96]. Inúmeros estudos publicados até à data têm tentado induzir a formação de coágulo sanguíneo com instrumentação para além do comprimento do dente, com o auxílio de inúmeros instrumentos, nomeadamente sonda exploradora, limas endodônticas, agulhas, pontas de papel e “spreaders” [15, 22, 34, 39, 54, 74, 97].

Os principais problemas associados a esta técnica de indução de coágulo passam pela possibilidade de a hemorragia ser insuficiente, possivelmente relacionada com uma reação inflamatória diminuída pelo procedimento de desinfecção, e pela dúvida sobre o tipo de tecido pulpar que pode formar [98]. A utilização de anestesia sem vasoconstritor [22] e a transfusão de sangue de canais com coágulo suficiente para outros com coágulo insuficiente em molares (diâmetro reduzido dos canais mesiais) parecem ser capazes de resolver a maioria dos problemas associados à hemorragia insuficiente [4]. A natureza de tecido formado no interior do canal é também um problema a discutir. Existe um caso descrito na literatura que aponta para a regeneração de tecido do tipo pulpar num incisivo central superior, numa criança com 10 anos, propondo mesmo que este tipo de regeneração é possível, idealmente, em casos de pulpíte irreversível [99]. A grande

maioria dos estudos descreve que o tecido formado nestas condições é sobretudo do tipo ósseo, conjuntivo ou cimentário [52, 100].

Para responder a estes problemas, Hargreaves e colaboradores [28], em 2008, sugerem que o plasma rico em plaquetas satisfaz os principais critérios de “scaffold” para regeneração pulpar nomeadamente por ser autólogo, por ser fácil de preparar em ambiente de consultório, por ser rico em fatores de crescimento, por se degradar com o tempo e por formar uma matriz de fibrina tridimensional removendo os eritrócitos que se esperam que sofram necrose pouco tempo após a formação do coágulo. Foi em 2011 que surgiu o 1º caso publicado em que se recorre a este PRP na endodontia regenerativa e que veio permitir a formação de tecido do tipo pulpar [53, 101]. Mais alguns casos clínicos foram publicados até ao dia de hoje com recurso a PRP [25, 44, 102], mas também a fibrina rica em plaquetas [45, 103], com resultados muito promissores nomeadamente com recuperação de vitalidade. A necessidade de tirar sangue do paciente e os resultados clínicos positivos, com crescimento radicular continuado, mesmo perante um coágulo sanguíneo aparentemente insuficiente, pode tornar desnecessário o uso destas técnicas mais invasivas.

O recurso à engenharia tecidual com adição de novas células, de mais fatores de crescimento, de soluções ricas em colagénio, entre outras, tem sido estudado sobretudo no âmbito pré-clínico e os resultados parecem promissores para o futuro da endodontia regenerativa [65, 67, 104-108]. De referir ainda que existe um caso na literatura que documenta a adição de fator de crescimento fibroblástico no tratamento de incisivos superiores em que se conclui que esta adição não foi essencial para a reparação [109].

Selamento do espaço pulpar

O selamento do espaço pulpar efetivo após os procedimentos regeneradores descritos é, talvez, o último fator que vai definir o sucesso do tratamento. A capacidade de selar o canal radicular impedindo a recontaminação bacteriana, via coronal, do espaço pulpar é de máxima importância no sucesso clínico. Após a confirmação da estabilidade do coágulo deve-se proceder ao selamento coronal, algo que foi relatado no primeiro caso clínico de endodontia regenerativa realizado em humanos, em 2001 [38]. No âmbito deste selamento, os inúmeros casos clínicos publicados relatam vários tipos de materiais utilizados mas são unânimes no recurso a um duplo selamento (Anexo 1).

A colocação de materiais restauradores como as resinas compostas e o ionómero de vidro, em contacto direto com o tecido pulpar ou com o coágulo sanguíneo não é recomendado já que se tratam de materiais não biocompatíveis [77]. A grande maioria dos casos clínicos relata a colocação de mineral trióxido agregado como protetor do espaço pulpar apesar de serem descritos outros materiais como o hidróxido de cálcio, guta-percha e mesmo o ionómero de vidro (Anexo 1). O MTA apresenta biocompatibilidade e uma boa capacidade isolante mas um estudo animal veio demonstrar que permite a formação de pontes cementárias e/ou de osso sobre o mesmo pelas suas propriedades osteoindutivas, algo que deve ser tido em conta no momento da colocação intra-canal do material para não impedir a regeneração de tecido vital no espaço canalar [39, 88, 110, 111]. A colocação de MTA sobre o coágulo deve permitir que este se mantenha num nível adequado durante a fase de endurecimento e que não sofra deslocação apical por instabilidade do coágulo tendo, por esse motivo, Jung [112] introduzido o uso de CollaTape® como matriz para a sua colocação [9, 27]. Mais tarde, Petrino e

colaboradores [22] introduzem o uso de CollaPlug® já que as fibras deste último são mais facilmente manejáveis.

Recomenda-se a colocação de uma espessura de 3-4mm de MTA até ao nível da junção amelo-cementária (JAC) [6, 9]. Idealmente, o MTA deveria ser colocado na parte mais coronal do canal para permitir a deposição de dentina na região cervical do dente e, assim, diminuir a suscetibilidade do dente à fratura [27]. No entanto, para evitar a descoloração da coroa, este material é normalmente colocado apicalmente à JAC já que esse efeito indesejável está mais acentuado quando colocado mais coronalmente [22, 91].

A restauração definitiva deve ser realizada após a fase de endurecimento do MTA e vai reforçar o selamento contribuindo também para a integridade da cavidade de acesso. Esta restauração definitiva tem sido realizada, segundo os casos clínicos descritos, com ionómero de vidro, ionómero de vidro modificado por resina, resina composta ou amálgama (Anexo 1).

Para terminar, de referir ainda um caso publicado por Nosrat e colaboradores [4], em 2011, que documenta a utilização de um cimento enriquecido em cálcio (CEM) como substituto do MTA tradicional. Este material apresenta biocompatibilidade, boa capacidade selante e propriedades osteoindutivas semelhantes ao MTA para além de ser antibacteriano [4]. Foi caracterizado por Asgary [113], em 2008, e apresenta a vantagem de ser da cor do dente prevenindo assim a descoloração dentária. Possui ainda propriedades similares à dentina humana, as quais podem promover a diferenciação de células estaminais. Mais estudos com este material têm de ser realizados para comprovar a sua efetividade.

Proposta de procedimento regenerador

Após a discussão realizada sobre os princípios da endodontia regenerativa e reconhecendo que se trata de uma modalidade de tratamento vantajosa relativamente à convencional [9, 93, 109, 114], torna-se premente o estabelecimento de protocolos que permitam ao clínico realizá-la na sua prática clínica diária. Para tal, foram tidos em conta o estado atual da arte, a tentativa de simplificação dos protocolos clínicos publicados e as indicações por parte da AAE. De referir ainda que a evolução rápida desta área implica que o clínico procure constantemente novas publicações para que possa adaptar e atualizar o seu protocolo clínico.

Em primeiro lugar, será importante proceder ao consentimento informado do paciente enunciando as vantagens e as desvantagens do tratamento, os possíveis efeitos adversos nomeadamente a descoloração dentária, a possível ausência de resposta ao tratamento e ocorrência de dor e os tratamentos alternativos, mais especificamente a extração dentária, a apexificação ou o não tratamento e a informação de que, neste tratamento de endodontia regenerativa, se irá utilizar uma combinação de antimicrobianos que não está todavia aprovada pelo INFARMED para esta situação.

Depois de obtido o consentimento informado, é importante definir concretamente o material necessário para este procedimento, o qual é descrito em baixo:

- Turbina e contra-ângulo
- Brocas diamantadas para turbina e brocas para contra-ângulo
- Carpule, agulhas e anestubos de anestesia com e sem vasoconstritor
- Grampos, diques de borracha e iodopovidona

- Seringas e agulhas com ponta fechada ou “EndoVac”
- Hipoclorito de sódio a 1,5%
- Soro fisiológico
- Pontas de papel
- Ácido fosfórico a 37% e agente adesivo
- Pasta antibiótica tripla ou hidróxido de cálcio
- Rolos de algodão
- Cimento de óxido de zinco e eugenol
- Sonda exploradora, limas K e cones de guta-percha
- EDTA 17%
- CollaPlug®
- MTA branco
- Cimento de ionômero de vidro
- Material restaurador definitivo
- Aparelho fotopolimerizador
- Brocas de acabamento, taças e pastas de polimento

De seguida irá ser apresentada a sequência do protocolo para dentes permanentes com polpa necrosada e ápice imaturo, os quais são os únicos que apresentam indicação atual para a realização da endodontia regenerativa.

1ª Consulta

1. Raio-X inicial
2. Anestesia local com vasoconstritor
3. Isolamento absoluto e desinfecção do campo operatório com iodopovidona
4. Realização da cavidade de acesso

5. Acesso ao sistema de canais radiculares e determinação do comprimento de trabalho com guta-percha ou com lima solta a 1 mm do ápice
6. Irrigação leve mas abundante no terço apical do canal com 20ml de NaOCl a 1,5% (20mL/canal, 5 minutos) com sistema de irrigação que minimize a possibilidade de extrusão de irrigantes para o espaço periapical (agulha com ponta fechada ou “EndoVac”).
7. Irrigação leve mas abundante no terço apical do canal com soro fisiológico (20mL/canal, 5 minutos) para minimizar a formação de precipitado no canal
8. Secagem do canal com pontas de papel
9. Colocação no canal de pasta de hidróxido de cálcio ou pasta antibiótica tripla com baixa concentração (Anexo 2) com auxílio de seringa. No caso de colocação de pasta de hidróxido de cálcio, realizar a colocação apenas no terço coronal do canal radicular. No caso de colocação de pasta antibiótica tripla: 1) misturar numa proporção de 1:1:1 ciprofloxacina/metronidazol/minociclina numa concentração final de cerca de 0,1 mg/mL (ou, se a estética for crucial, considerar mistura ciprofloxacina/metronidazol/cefaclor); 2) colocação a 2mm do CT e apicalmente à JAC; 3) realizar selamento da câmara pulpar com agente adesivo
10. Restauração provisória com bola de algodão, cimento de óxido de zinco eugenol com 3-4 mm de espessura e cimento de ionômero de vidro para prevenir a infiltração

Se o paciente apresentar exsudado purulento na 1ª consulta, deixar o dente a drenar durante as primeiras 48 horas e depois iniciar o tratamento proposto

2ª Consulta (3-4 semanas após a primeira)

11. Avaliar a resposta ao tratamento inicial e, se persistirem sinais ou sintomas da infecção, colocação ou substituição da pasta intra-canal por período adicional ou interromper o tratamento
12. Anestesia sem vasoconstritor e isolamento absoluto
13. Remoção cuidadosa da restauração provisória
14. Remoção da pasta antibiótica e/ou hidróxido de cálcio com irrigação abundante e lenta de NaOCl, se possível com irrigação ultrassônica (20mL/canal, 5 minutos)
15. Irrigação final abundante e lenta com EDTA (20mL/canal, 5 minutos)
16. Secagem do canal com pontas de papel
17. Indução de hemorragia no canal por sobre-instrumentação, 2-3mm após o ápice radiográfico, com lima K 20 ou sonda exploradora, até a hemorragia atingir, aproximadamente, 3mm apical à JAC. Colocar bola de algodão embebida em água salina no canal para permitir a formação de coágulo e espera de 10 minutos para que possa estabilizar. Se houver pouca hemorragia no canal, considerar nova sobre-instrumentação ou, no caso de dente multirradicular, transferir sangue entre canais
18. Colocação cuidadosa de uma pré-medida de CollaPlug® sobre o coágulo sanguíneo para atuar como matriz interna para aproximadamente 3 mm de MTA branco ou hidróxido de cálcio, se houver forte exigência estética
19. Restauração com 3-4mm de cimento de ionômero de vidro e restauração definitiva com material desejado. Caso não seja possível a realização da restauração definitiva, restauração temporária e nova consulta nas primeiras 48 horas.

20. Ajuste oclusal

21. Consultas de reavaliação clínica e radiográfica. Geralmente verifica-se resolução completa da radiolucência apical nos primeiros 6-12 meses e ganho de espessura e comprimento radicular 12-24 meses após o tratamento. Testes de sensibilidade pulpar devem ser realizados em todas as consultas de reavaliação.

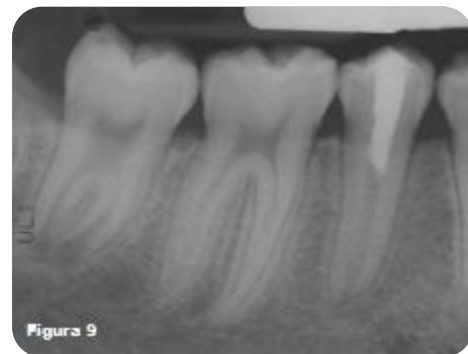


Figura 8. Dente 45 com polpa necrosada e abscesso apical crônico. **Figura 9.** Dente 45, 18 meses após tratamento de endodontia regenerativa com pasta antibiótica tripla. Fonte: Banchs, F. e Trope, M., *Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol?* J Endod, 2004. 30(4): p. 196-200 (sem autorização do autor)

CONCLUSÃO

A área da endodontia regenerativa é uma das áreas mais promissoras no âmbito da endodontia e mesmo da medicina dentária. Os avanços são rápidos e a experimentação intensa. Baseia-se nos princípios da engenharia tecidual nomeadamente no que diz respeito à exploração do potencial das células estaminais, na presença de uma matriz que permita a sua proliferação e em fatores de crescimentos que a incentivem, num ambiente desinfetado.

No âmbito da endodontia regenerativa com aplicação atual na prática clínica diária do médico dentista, existe evidência científica que justifica o seu uso em dentes permanentes imaturos com polpa necrosada, face à técnica convencional de apexificação [63, 114, 115]. A avaliação do sucesso nesta área é feita tendo em conta 3 objetivos principais. O primeiro objetivo passa por eliminar a sintomatologia e verificar a resolução da patologia apical presente. No que diz respeito a este objetivo, os ensaios clínicos vêm mostrar que o seu sucesso ronda os 100%, percentagem que é superior aos tratamentos de apexificação com MTA (cerca de 95%) e com hidróxido de cálcio (cerca de 80%) [115]. O segundo grande objetivo do tratamento é obter um aumento da espessura das paredes radiculares e do comprimento do dente. No que diz respeito a este objetivo, está também demonstrado na literatura que o crescimento radicular com estes procedimentos é significativamente maior, face aos tratamentos convencionais de apexificação [6, 93, 115]. Por fim, o terceiro objetivo passa pela recuperação da sensibilidade/vitalidade pulpar. Existem inúmeros casos clínicos de endodontia regenerativa que descrevem resposta pulpar positiva aos testes térmicos e elétrico e outros que sugerem que a ausência de resposta aos testes de sensibilidade se pode dever a um curto período

de seguimento ou ao facto do tecido vital se encontrar longe dos estímulos externos pela presença de material restaurador na coroa dentária [101, 103, 116].

Apesar disso, é importante salientar que ainda não existem ensaios clínicos randomizados e estandardizados, não apresentando os casos clínicos descritos protocolos uniformizados e tendo os estudos, de modo geral, baixo nível de evidência científica [114]. Não existe, todavia, um protocolo de tratamento claro para os procedimentos regeneradores, apesar dos esforços por parte da AAE, cabendo ao médico dentista, após análise cuidada de cada caso clínico, elaborar o procedimento clínico que melhor potencie o sucesso do tratamento.

A nível protocolar é importante destacar a necessidade de um maior desenvolvimento para a desinfeção canalar com o aparecimento de novas substâncias irrigadoras e/ou de novos aparelhos que permitam aumentar a segurança e a eficácia da irrigação e que possam vir a complementar e/ou substituir a medicação intra-canal [93, 117]. Será também importante perceber a importância da etiologia e da extensão da necrose pulpar e do tipo de tecido que se pode formar no interior do espaço pulpar no sucesso da revascularização e/ou do crescimento radicular [7, 51, 63, 99]. Perceber também as causas dos insucessos, nomeadamente se existe uma relação destes com uma desinfeção insuficiente, a necessidade de maior instrumentação e a dimensão do diâmetro apical [52, 118].

O sucesso da regeneração pulpar parece depender, sobretudo, do sucesso ao nível do controlo da infeção criando um ambiente favorável para a receção de tecido regenerador. No entanto, as estratégias de regeneração apresentam também grande importância para a obtenção dos objetivos clínicos desejados [79]. Os conhecimentos clínicos no presente não permitem o controlo total da estratégia

regeneradora. Será importante, no futuro, desenvolver estratégias de engenharia tecidual mais eficazes que permitam a mimetização das estruturas dentinárias e pulpares que utilizem células estaminais autólogas combinadas com “scaffolds” e fatores de crescimento apropriados para o atingimento dos resultados clínicos desejados [27]. Numa última análise de potencial dos procedimentos endodônticos regeneradores, salienta-se a sua aplicação em dentes permanentes completamente formados permitindo a preservação da dentição natural mantendo as propriedades defensivas, imunológicas e sensoriais do complexo dentino-pulpar. Estudos demonstram a presença de células estaminais com capacidade regeneradora em polpas e tecidos periapicais inflamados de dentes completamente formados, o que abre portas para a aplicação futura numa proporção significativamente maior da população [63, 82, 119].

O potencial de desenvolvimento da endodontia regenerativa é imenso e a investigação futura poderá permitir o benefício clínico de milhões de pessoas em todo o mundo, sendo para isso necessário a colaboração de cientistas, empresas de investigação e médicos dentistas para que o seu potencial seja explorado nos anos vindouros [18]. A investigação da última década produziu o conhecimento fundamental para a perceção deste potencial e a resposta com aplicação clínica deve ser dada nas décadas que se avizinham [28].

Em última análise, os conhecimentos obtidos sobre as células estaminais vão permitir a constituição de uma base fundamental para a eventual restauração de tecidos dentários, com organogénese dentária e implantação posterior na cavidade oral [35, 120].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ingle, J. I. and Slavkin, H. C., *Modern Endodontic Therapy: Past, Present and Future*, in *Ingle's Endodontics 6*, Ingle, J. I., Bakland, L. K., and Baumgartner, J., Editors. 2008, BC Decker. p. 1-35.
2. Kim, S., Heyeraas, K., and Haug, S., *Structure and function of the dentin-pulp complex*, in *Ingle's Endodontics 6*. 2008, BC Decker Inc. p. 118-150.
3. Kakehashi, S., Stanley, H. R., and Fitzgerald, R. J., *The Effects of Surgical Exposures of Dental Pulp in Germ-Free and Conventional Laboratory Rats*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1965. 20: p. 340-9.
4. Nosrat, A., Seifi, A., and Asgary, S., *Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial*. J Endod, 2011. 37(4): p. 562-7.
5. Trope, M., *Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis*. Dent Clin North Am, 2010. 54(2): p. 313-24.
6. Law, A. S., *Considerations for regeneration procedures*. Pediatr Dent, 2013. 35(2): p. 141-52.
7. Andreasen, J. O. and Bakland, L. K., *Pulp regeneration after non-infected and infected necrosis, what type of tissue do we want? A review*. Dent Traumatol, 2012. 28(1): p. 13-8.
8. Neha, K., Kansal, R., Garg, P., et al., *Management of immature teeth by dentin-pulp regeneration: a recent approach*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2011. 16(7): p. e997-1004.
9. Wigler, R., Kaufman, A. Y., Lin, S., et al., *Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development*. J Endod, 2013. 39(3): p. 319-26.
10. Trope, M., *Endodontic Considerations in Dental Trauma*, in *Ingle's Endodontics 6*, Ingle, J. I., Bakland, L. K., and Baumgartner, J., Editors. 2008, BC Decker. p. 1330-1357.
11. Chueh, L. H. and Huang, G. T., *Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift*. J Endod, 2006. 32(12): p. 1205-13.
12. Torabinejad, M. and Chivian, N., *Clinical applications of mineral trioxide aggregate*. J Endod, 1999. 25(3): p. 197-205.
13. Nosrat, A., Homayounfar, N., and Oloomi, K., *Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case*. J Endod, 2012. 38(10): p. 1428-34.
14. Kottoor, J. and Velmurugan, N., *Revascularization for a necrotic immature permanent lateral incisor: a case report and literature review*. Int J Paediatr Dent, 2013. 23(4): p. 310-6.
15. Thomson, A. and Kahler, B., *Regenerative endodontics--biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature*. Aust Dent J, 2010. 55(4): p. 446-52.
16. 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, 1992. 8(2): p. 45-55.
17. Witherspoon, D. E., Small, J. C., Regan, J. D., et al., *Retrospective analysis of open apex teeth obturated with mineral trioxide aggregate*. J Endod, 2008. 34(10): p. 1171-6.
18. Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., and Hargreaves, K. M., *Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action*. J Endod, 2007. 33(4): p. 377-90.
19. Huang, G. T., *Apexification: the beginning of its end*. Int Endod J, 2009. 42(10): p. 855-66.
20. Hargreaves, K. and Law, A. S., *Regenerative Endodontics*, in *Cohen's Pathways of the Pulp*. 2011, Mosby Elsevier. p. 602-619.
21. Thibodeau, B., *Case report: pulp revascularization of a necrotic, infected, immature, permanent tooth*. Pediatr Dent, 2009. 31(2): p. 145-8.
22. Petrino, J. A., Boda, K. K., Shambarger, S., et al., *Challenges in regenerative endodontics: a case series*. J Endod, 2010. 36(3): p. 536-41.
23. Gelman, R. and Park, H., *Pulp revascularization in an immature necrotic tooth: a case report*. Pediatr Dent, 2012. 34(7): p. 496-9.
24. McTigue, D. J., Subramanian, K., and Kumar, A., *Case series: management of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series*. Pediatr Dent, 2013. 35(1): p. 55-60.
25. Bezgin, T., Yilmaz, A. D., Celik, B. N., et al., *Concentrated platelet-rich plasma used in root canal revascularization: 2 case reports*. Int Endod J, 2014. 47(1): p. 41-9.
26. Ostby, B. N., *The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study*. Acta Odontol Scand, 1961. 19: p. 324-53.
27. Diogenes, A., Henry, M. A., Teixeira, F. B., et al., *An update on clinical regenerative endodontics*. Endodontic Topics, 2013. 28: p. 2-23.

28. Hargreaves, K. M., Giesler, T., Henry, M., et al., *Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold?* J Endod, 2008. 34(7 Suppl): p. S51-6.
29. Fouad, A. and Nosrat, A., *Pulp regeneration in previously infected root canal space*. Endodontic Topics, 2013. 28: p. 24-37.
30. Huang, G. T., *A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration*. J Dent, 2008. 36(6): p. 379-86.
31. Huang, G. T., Sonoyama, W., Liu, Y., et al., *The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering*. J Endod, 2008. 34(6): p. 645-51.
32. Lin, L. M. and Rosenberg, P. A., *Repair and regeneration in endodontics*. Int Endod J, 2011. 44(10): p. 889-906.
33. Torabinejad, M., Corr, R., Buhley, M., et al., *An animal model to study regenerative endodontics*. J Endod, 2011. 37(2): p. 197-202.
34. Shah, N., Logani, A., Bhaskar, U., et al., *Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study*. J Endod, 2008. 34(8): p. 919-25; Discussion 1157.
35. Malhotra, N. and Mala, K., *Regenerative endodontics as a tissue engineering approach: past, current and future*. Aust Endod J, 2012. 38(3): p. 137-48.
36. Huang, G. T., *Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress*. Regen Med, 2009. 4(5): p. 697-707.
37. Langer, R. and Vacanti, J. P., *Tissue engineering*. Science, 1993. 260(5110): p. 920-6.
38. Iwaya, S. I., Ikawa, M., and Kubota, M., *Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract*. Dent Traumatol, 2001. 17(4): p. 185-7.
39. Banchs, F. and Trope, M., *Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol?* J Endod, 2004. 30(4): p. 196-200.
40. Hoshino, E., Kurihara-Ando, N., Sato, I., et al., *In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline*. Int Endod J, 1996. 29(2): p. 125-30.
41. Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., et al., *Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ*. Int Endod J, 1996. 29(2): p. 118-24.
42. Cotti, E., Mereu, M., and Lusso, D., *Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case*. J Endod, 2008. 34(5): p. 611-6.
43. Cehreli, Z. C., Isbitiren, B., Sara, S., et al., *Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series*. J Endod, 2011. 37(9): p. 1327-30.
44. Jadhav, G., Shah, N., and Logani, A., *Revascularization with and without platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: a pilot clinical study*. J Endod, 2012. 38(12): p. 1581-7.
45. Shivashankar, V. Y., Johns, D. A., Vidyantath, S., et al., *Platelet Rich Fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex*. J Conserv Dent, 2012. 15(4): p. 395-8.
46. Paryani, K. and Kim, S. G., *Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases*. J Endod, 2013. 39(7): p. 929-34.
47. Iwaya, S., Ikawa, M., and Kubota, M., *Revascularization of an immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation*. Dent Traumatol, 2011. 27(1): p. 55-8.
48. Cehreli, Z. C., Sara, S., and Aksoy, B., *Revascularization of immature permanent incisors after severe extrusive luxation injury*. Tex Dent J, 2012. 129(7): p. 675-81.
49. Trope, M., *Regenerative potential of dental pulp*. J Endod, 2008. 34(7 Suppl): p. S13-7.
50. Huang, G. T. and Lin, L. M., *Letter to the editor: comments on the use of the term "revascularization" to describe root regeneration*. J Endod, 2008. 34(5): p. 511; author reply 511-2.
51. Nosrat, A., Li, K., Vir, K., et al., *Is Pulp Regeneration Necessary for Root Maturation?* J Endod, 2013. 39(1): p. 1291-1295.
52. Gomes-Filho, J. E., Duarte, P. C., Ervolino, E., et al., *Histologic characterization of engineered tissues in the canal space of closed-apex teeth with apical periodontitis*. J Endod, 2013. 39(12): p. 1549-56.
53. Torabinejad, M. and Turman, M., *Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report*. J Endod, 2011. 37(2): p. 265-8.
54. Lenzi, R. and Trope, M., *Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes*. J Endod, 2012. 38(3): p. 411-4.

55. Aggarwal, V., Miglani, S., and Singla, M., *Conventional apexification and revascularization induced maturogenesis of two non-vital, immature teeth in same patient: 24 months follow up of a case*. J Conserv Dent, 2012. 15(1): p. 68-72.
56. Lin, L. M., Ricucci, D., and Huang, G. T., *Regeneration of the dentine-pulp complex with revitalization/revascularization therapy: challenges and hopes*. Int Endod J, 2013.
57. Karin, S., Heyeraas, K., and Haug, S., *Structure and function of the dentin-pulp complex*, in *Ingle's Endodontics* 6. 2008, BC Decker Inc. p. 118-150.
58. Luukko, K., Kettunen, P., Fristad, I., et al., *Structure and functions of dentin-pulp complex*, in *Cohen's Pathways of the Pulp*. 2011, Mosby Elsevier. p. 452-503.
59. Simon, S., Smith, A. J., Lumley, P. J., et al., *The pulp healing process: from generation to regeneration*. Endodontic Topics, 2012. 26: p. 41-56.
60. Lin, L. and Huang, G., *Pathobiology of the Periapex*, in *Cohen's Pathways of the Pulp*. 2011, Mosby Elsevier. p. 529-558.
61. Johnson, B. R., Fayad, M. I., and Witherspoon, D. E., *Periradicular Surgery*, in *Cohen's: Pathways of the Pulp*, Hargreaves, K. M. and Cohen, S., Editors. 2011, Mosby Elsevier. p. 720-776.
62. Wolle, C. F., Zollmann, L. A., Bairos, P. O., et al., *Outcome of periapical lesions in a rat model of type 2 diabetes: refractoriness to systemic antioxidant therapy*. J Endod, 2013. 39(5): p. 643-7.
63. Hargreaves, K. M., Diogenes, A., and Teixeira, F. B., *Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures*. J Endod, 2013. 39(3 Suppl): p. S30-43.
64. Lovelace, T. W., Henry, M. A., Hargreaves, K. M., et al., *Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure*. J Endod, 2011. 37(2): p. 133-8.
65. Howard, C., Murray, P. E., and Namerow, K. N., *Dental pulp stem cell migration*. J Endod, 2010. 36(12): p. 1963-6.
66. Sonoyama, W., Liu, Y., Yamaza, T., et al., *Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study*. J Endod, 2008. 34(2): p. 166-71.
67. Huang, G. T., Yamaza, T., Shea, L. D., et al., *Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model*. Tissue Eng Part A, 2010. 16(2): p. 605-15.
68. Nakashima, M. and Akamine, A., *The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics*. J Endod, 2005. 31(10): p. 711-8.
69. Seo, B. M., Miura, M., Gronthos, S., et al., *Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament*. Lancet, 2004. 364(9429): p. 149-55.
70. Tziafas, D. and Kodonas, K., *Differentiation potential of dental papilla, dental pulp, and apical papilla progenitor cells*. J Endod, 2010. 36(5): p. 781-9.
71. Nam, H., Kim, J., Park, J., et al., *Expression profile of the stem cell markers in human Hertwig's epithelial root sheath/Epithelial rests of Malassez cells*. Mol Cells, 2011. 31(4): p. 355-60.
72. Marx, R. E., *Platelet-rich plasma: evidence to support its use*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. 62(4): p. 489-96.
73. Trevino, E. G., Patwardhan, A. N., Henry, M. A., 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*. J Endod, 2011. 37(8): p. 1109-15.
74. Kim, J. H., Kim, Y., Shin, S. J., et al., *Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report*. J Endod, 2010. 36(6): p. 1086-91.
75. Galler, K. M., D'Souza, R. N., Hartgerink, J. D., et al., *Scaffolds for dental pulp tissue engineering*. Adv Dent Res, 2011. 23(3): p. 333-9.
76. AAE, *AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure*. 2013: <http://www.aae.org/clinical-resources/regenerative-endodontics/considerations-for-regenerative-procedures.aspx>.
77. Garcia-Godoy, F. and Murray, P. E., *Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth*. Dent Traumatol, 2012. 28(1): p. 33-41.
78. Soares Ade, J., Lins, F. F., Nagata, J. Y., et al., *Pulp revascularization after root canal decontamination with calcium hydroxide and 2% chlorhexidine gel*. J Endod, 2013. 39(3): p. 417-20.
79. Fouad, A. F., *The microbial challenge to pulp regeneration*. Adv Dent Res, 2011. 23(3): p. 285-9.
80. Essner, M. D., Javed, A., and Eleazer, P. D., *Effect of sodium hypochlorite on human pulp cells: an in vitro study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011. 112(5): p. 662-6.
81. Ring, K. C., Murray, P. E., Namerow, K. N., et al., *The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root canal dentin*. J Endod, 2008. 34(12): p. 1474-9.

82. Rosa, V., Botero, T. M., and Nor, J. E., *Regenerative endodontics in light of the stem cell paradigm*. Int Dent J, 2011. 61 Suppl 1: p. 23-8.
83. Haapasalo, M., Shen, Y., Wang, Z., et al., *Irrigation in endodontics*. Br Dent J, 2014. 216(6): p. 299-303.
84. Zamany, A., Safavi, K., and Spangberg, L. S., *The effect of chlorhexidine as an endodontic disinfectant*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003. 96(5): p. 578-81.
85. Basrani, B. R., Manek, S., Sodhi, R. N., et al., *Interaction between sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate*. J Endod, 2007. 33(8): p. 966-9.
86. Shin, S. Y., Albert, J. S., and Mortman, R. E., *One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report*. Int Endod J, 2009. 42(12): p. 1118-26.
87. Silva, A. R., Pinto, S., Santos, E., et al., *New Intracanal Formulations Containing Doxycycline or Chlorhexidine Against Enterococcus faecalis (in press)*. J Contemp Dent Pract, 2014. 15(1).
88. Gomes-Filho, J. E., Duarte, P. C., de Oliveira, C. B., et al., *Tissue reaction to a triantibiotic paste used for endodontic tissue self-regeneration of nonvital immature permanent teeth*. J Endod, 2012. 38(1): p. 91-4.
89. Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., Ferraz, C. C., et al., *Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla*. J Endod, 2012. 38(10): p. 1372-5.
90. Kim, D. S., Park, H. J., Yeom, J. H., et al., *Long-term follow-ups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports*. Int J Oral Sci, 2012. 4(2): p. 109-13.
91. Chen, M. Y., Chen, K. L., Chen, C. A., et al., *Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures*. Int Endod J, 2012. 45(3): p. 294-305.
92. Reynolds, K., Johnson, J. D., and Cohenca, N., *Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discolouration: a case report*. Int Endod J, 2009. 42(1): p. 84-92.
93. Bose, R., Nummikoski, P., and Hargreaves, K., *A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures*. J Endod, 2009. 35(10): p. 1343-9.
94. Cohenca, N., Heilborn, C., Johnson, J. D., et al., *Apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing on root canal disinfection in dog teeth*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010. 109(1): p. e42-6.
95. da Silva, L. A., Nelson-Filho, P., da Silva, R. A., et al., *Revascularization and periapical repair after endodontic treatment using apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing in dogs' teeth with apical periodontitis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010. 109(5): p. 779-87.
96. Thibodeau, B., Teixeira, F., Yamauchi, M., et al., *Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis*. J Endod, 2007. 33(6): p. 680-9.
97. Thibodeau, B. and Trope, M., *Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature*. Pediatr Dent, 2007. 29(1): p. 47-50.
98. Ding, R. Y., Cheung, G. S., Chen, J., et al., *Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study*. J Endod, 2009. 35(5): p. 745-9.
99. Shimizu, E., Jong, G., Partridge, N., et al., *Histologic observation of a human immature permanent tooth with irreversible pulpitis after revascularization/regeneration procedure*. J Endod, 2012. 38(9): p. 1293-7.
100. Yamauchi, N., Nagaoka, H., Yamauchi, S., et al., *Immunohistological characterization of newly formed tissues after regenerative procedure in immature dog teeth*. J Endod, 2011. 37(12): p. 1636-41.
101. Torabinejad, M. and Faras, H., *A clinical and histological report of a tooth with an open apex treated with regenerative endodontics using platelet-rich plasma*. J Endod, 2012. 38(6): p. 864-8.
102. Jadhav, G. R., Shah, N., and Logani, A., *Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series*. J Conserv Dent, 2013. 16(6): p. 568-72.
103. Mishra, N., Narang, I., and Mittal, N., *Platelet-rich fibrin-mediated revitalization of immature necrotic tooth*. Contemp Clin Dent, 2013. 4(3): p. 412-5.
104. Srisuwan, T., Tilkorn, D. J., Al-Benna, S., et al., *Revascularization and tissue regeneration of an empty root canal space is enhanced by a direct blood supply and stem cells*. Dent Traumatol, 2013. 29(2): p. 84-91.
105. Bottino, M. C., Yassen, G. H., Platt, J. A., et al., *A novel three-dimensional scaffold for regenerative endodontics: materials and biological characterizations*. J Tissue Eng Regen Med, 2013.
106. Bottino, M. C., Kamocki, K., Yassen, G. H., et al., *Bioactive nanofibrous scaffolds for regenerative endodontics*. J Dent Res, 2013. 92(11): p. 963-9.

107. Zhu, W., Zhu, X., Huang, G. T., et al., *Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma and dental pulp cells*. Int Endod J, 2013. 46(10): p. 962-70.
108. El-Backly, R. M., Massoud, A. G., El-Badry, A. M., et al., *Regeneration of dentine/pulp-like tissue using a dental pulp stem cell/poly(lactic-co-glycolic) acid scaffold construct in New Zealand white rabbits*. Aust Endod J, 2008. 34(2): p. 52-67.
109. Nagy, M. M., Tawfik, H. E., Hashem, A. A., et al., *Regenerative potential of immature permanent teeth with necrotic pulps after different regenerative protocols*. J Endod, 2014. 40(2): p. 192-8.
110. Torabinejad, M. and Parirokh, M., *Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--part II: leakage and biocompatibility investigations*. J Endod, 2010. 36(2): p. 190-202.
111. Wang, X., Thibodeau, B., Trope, M., et al., *Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis*. J Endod, 2010. 36(1): p. 56-63.
112. Jung, I. Y., Lee, S. J., and Hargreaves, K. M., *Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series*. J Endod, 2008. 34(7): p. 876-87.
113. Asgary, S., Shahabi, S., Jafarzadeh, T., et al., *The properties of a new endodontic material*. J Endod, 2008. 34(8): p. 990-3.
114. Moreno-Hidalgo, M. C., Caleza-Jimenez, C., Mendoza-Mendoza, A., et al., *Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis*. Int Endod J, 2014. 47(4): p. 321-31.
115. Jeeruphan, T., Jantararat, J., Yanpiset, K., 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*. J Endod, 2012. 38(10): p. 1330-6.
116. Kahler, B., Mistry, S., Moule, A., et al., *Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases*. J Endod, 2014. 40(3): p. 333-8.
117. Haapasalo, M., Shen, Y., Qian, W., et al., *Irrigation in endodontics*. Dent Clin North Am, 2010. 54(2): p. 291-312.
118. Lin, L. M., Shimizu, E., Gibbs, J. L., et al., *Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report*. J Endod, 2014. 40(2): p. 291-5.
119. Alongi, D. J., Yamaza, T., Song, Y., et al., *Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential*. Regen Med, 2010. 5(4): p. 617-31.
120. Ajay Sharma, L., Sharma, A., and Dias, G. J., *Advances in regeneration of dental pulp - a literature review*. J Invest Clin Dent, 2013.
121. Chueh, L. H., Ho, Y. C., Kuo, T. C., et al., *Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth*. J Endod, 2009. 35(2): p. 160-4.
122. Jung, I. Y., Kim, E. S., Lee, C. Y., et al., *Continued development of the root separated from the main root*. J Endod, 2011. 37(5): p. 711-4.
123. Dabbagh, B., Alvaro, E., Vu, D. D., et al., *Clinical complications in the revascularization of immature necrotic permanent teeth*. Pediatr Dent, 2012. 34(5): p. 414-7.
124. Miller, E. K., Lee, J. Y., Tawil, P. Z., et al., *Emerging therapies for the management of traumatized immature permanent incisors*. Pediatr Dent, 2012. 34(1): p. 66-9.
125. Narayana, P., Hartwell, G. R., Wallace, R., et al., *Endodontic clinical management of a dens invaginatus case by using a unique treatment approach: a case report*. J Endod, 2012. 38(8): p. 1145-8.
126. Farsi, N., Abuzeid, S., and Ashiry, E., *Revascularization of dental pulp in human necrotic permanent teeth with immature apex: three case reports*. Life Sci, 2013. 10(3).
127. Forghani, M., Parisay, I., and Maghsoudlou, A., *Apexogenesis and revascularization treatment procedures for two traumatized immature permanent maxillary incisors: a case report*. Restor Dent Endod, 2013. 38(3): p. 178-81.
128. Keswani, D. and Pandey, R. K., *Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report*. Int Endod J, 2013. 46(11): p. 1096-104.
129. Martin, G., Ricucci, D., Gibbs, J. L., et al., *Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma*. J Endod, 2013. 39(1): p. 138-44.
130. Yang, J., Zhao, Y., Qin, M., et al., *Pulp revascularization of immature dens invaginatus with periapical periodontitis*. J Endod, 2013. 39(2): p. 288-92.

ANEXOS

Anexo 1 – Tabela de casos clínicos de endodontia regenerativa

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Iwaya S., 2001 [38]	13/M	45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5% NaOCl e 3% H ₂ O ₂	Metronidazol e ciprofloxacina	5 semanas	Não	Ca(OH) ₂ /Ionómero de vidro e resina composta	30 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim (elétrico)
Banchs F. e Trope M., 2004 [39]	11/H	45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5,25% NaOCl e 0,12% CHX	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	26 dias	Sim/Sonda exploradora	MTA/Resina composta	2 anos	Resolvida	Sim/Sim	Sim (frio)
Chueh L.H., 2006 [11]	10/M	35	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	11 meses	Não	Ca(OH) ₂ , Caviton e IRM/Amálgama	35 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	10/H	45	Polpa necrosada e abscesso apical agudo	2,5% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	7 meses	Não	Ca(OH) ₂ /Ionómero de vidro	7 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	10/M	35	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	18,5 meses	Não	Ca(OH) ₂ e IRM/Amálgama	4,5 anos	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	9/H	45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	3 anos	Não	Ca(OH) ₂ e IRM/Amálgama	5 anos	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
Thibodeau B. e Trope M., 2007 e 2009 [21, 97]	9/H	11	Polpa necrosada e abscesso apical agudo	1,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor	11 semanas	Sim/Lima endodôntica	MTA branco/Resina composta	41 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
Cotti E., 2008 [42]	9/M	11	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5,25% NaOCl e 3% H ₂ O ₂	Pó Ca(OH) ₂	2 semanas	Sim	MTA/Ionómero de vidro e resina composta	30 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
Jung I.Y., 2008 [112]	10/M	45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino); Eritromicina e Ca(OH) ₂ ; pasta Ca(OH) ₂	1 semana e substituição por eritromicina e Ca(OH) ₂ ; 3 semanas depois pasta Hoshino durante 50 dias; pasta Ca(OH) ₂ durante 6 meses	Não	Guta-percha/Resina composta	5 anos	Resolvida	Sim/Sim	Não

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Jung IY., 2008 [112]	10/M	44	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino); pasta Ca(OH) ₂	50 dias; substituição por pasta de Ca(OH) ₂ durante 6 meses	Não	Guta-percha/Resina composta	6 anos	Resolvida	Sim/Sim	Não
	10/H	45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	11 dias	Não	MTA/Resina composta	2 anos	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	10/H	35	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática	5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino); pasta Ca(OH) ₂	30 dias e substituição durante 40 dias por pasta de Ca(OH) ₂	Não	MTA/Resina composta	10 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	13/H	35	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	2 semanas	Não	MTA/IRM	2 anos	Resolvida	Não refere	Não refere
	10/M	35	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	1 semana	Sim/Lima K30	MTA/Resina composta	2 anos	Resolvida	Não refere/Sim	Não refere
	9/M	35	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	1 semana	Sim/Lima K30	MTA/Resina composta	2 anos	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	14/M	45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	1 semana	Sim/Lima K30	MTA/Resina composta	1 ano	Redução significativa	Não refere	Não refere
	10/M	45	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	3 semanas	Sim/Lima K30 e, por insuficiente coágulo, membrana de colagénio (CollaTape®)	MTA/Resina composta	17 meses	Resolvida	Não refere/Sim	Não refere

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Shah N., 2008 [34]	9-18 anos (9H e 5M)	14 dentes	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática ou abscesso apical crônico	2,5% NaOCl e 3% H ₂ O ₂	Formocresol	Não refere	Sim/Agulha	Ionómero de vidro	6 meses a 3,5 anos	Resolvida (7); Redução significativa (6); Ligeira redução (1)	Sim (10)/ Sim (8)	Não refere
Chueh LH., 2009 [121]	6-14 anos (11H e 10M)	23 dentes	Polpa necrosada e abscesso apical agudo, abscesso apical crônico e periodontite apical assintomática	2,5% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	Grupo 1 (7): 1 a 3 meses; Grupo 2 (16): 5 a 25 meses	Não	1: MTA e Guta-percha/Resina Composta; 2: MTA, Guta-percha e Amálgama/Resina Composta	1: 6 a 30 meses; 2: 7 a 108 meses	Resolvida	Sim/Sim (não específica)	Não refere
Ding RY., 2009 [98]	8-9 anos (2M e 1 H)	3 dentes	Polpa necrosada, abscesso apical agudo, e abscesso apical crônico	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	7 dias	Sim/Lima K40	MTA cinzento/Resina composta	12-15 meses	Resolvida; 9 desistências	Sim/Sim (não específica)	Sim (elétrico)
Reynolds K., 2009 [92]	11/M	35 e 45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	6% NaOCl, soro fisiológico e 2% CHX	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (250mg cada); protocolo com adesivo e resina na câmara	4 semanas	Sim/Lima K20	MTA cinzento/Resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim (não específica)	Sim (frio)
Shin SY., 2009 [86]	12/M	45	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	6% NaOCl, soro fisiológico e 2% CHX	Nenhum	Nenhum	Não	MTA branco/Resina composta	19 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
Kim JH., 2010 [74]	7/M	11	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	3% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	6 semanas	Sim/Pontas de papel	MTA/Ionómero de vidro e resina composta	8 meses	Resolvida	Sim/Sim (não específica)	Não refere
Petrino JA., 2010 [22]	13/H	11 e 21	Polpa necrosada e abscesso apical crônico ou periodontite apical assintomática	5,25% NaOCl, soro fisiológico e 0,12% CHX	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (100mg cada)	3 semanas	Sim/Sonda endodôntica, lima K80 e anestesia sem vasoconstritor	MTA branco/Resina composta	1 ano	Resolvida	Sim/Sim (11); Não/Não (21)	Não

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Petrino JA., 2010	11/H	45 e 35	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática ou abscesso apical crônico	5,25% NaOCl, soro fisiológico e 0,12% CHX	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (100mg cada)	34 dias	Sim/Limas endodônticas e fibras de esponja de colagênio (CollaPlug®)	MTA branco/Resina composta	1 ano	Resolvida	Sim/Sim	Sim
	6/M	11 e 21	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática	5,25% NaOCl, soro fisiológico e 0,12% CHX	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (100mg cada)	2 semanas	Sim/limas K e fibras de esponja de colagênio (CollaPlug®)	MTA branco/Resina composta	6 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
Thomson A. e Kahler B., 2010 [15]	12/M	35	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	1% NaOCl com irrigação ultrassônica	Metronidazol, ciprofloxacina e amoxicilina (20mg cada)	6 semanas	Sim/"Spreader" manual de NiTi	MTA branco/Ionômero de vidro e resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim (elétrico)
Cehreli ZC., 2011 [43]	8-11 anos (6 pacientes)	6 dentes	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática	2,5% NaOCl e soro fisiológico final na 2ª consulta	Pasta Ca(OH) ₂	3 semanas	Sim/Lima K15 e transferência de sangue entre canais	MTA/Ionômero de vidro, resina composta ou amálgama	9-10 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim em 2 casos (frio)
Iwaya S., 2011 [47]	7/H	31	Polpa necrosada e abscesso apical agudo	5% NaOCl e 3% H ₂ O ₂	Pasta Ca(OH) ₂	Mais de 3 meses	Não	Guta-percha/Resina composta	13 anos	Resolvida	Não refere/Sim	Sim (elétrico)
Jung IY., 2011 [122]	14/M	35	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	2,5% NaOCl com agitação ultrassônica	Pasta Ca(OH) ₂	6 meses	Não	Guta-percha/Amálgama	14 meses	Resolvida	Não/Não	Não refere
	8/M	35	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	2 semanas	Sim/Lima K30	MTA/Resina composta	31 meses	Resolvida	Sim/Sim (raiz com fratura no terço apical onde se verificou o crescimento)	Não refere
Nosrat A., 2011 [4]	9/H	46	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	3 semanas	Sim/Lima K40 e K20 (2 canais)	Cimento CEM(mistura rica em cálcio)/Ionômero de vidro e amálgama	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
	8/M	46	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	3 semanas	Sim/Lima K40 e K20 (2 canais)	Cimento CEM/Ionômero de vidro e coroa de aço inoxidável	15 meses	Resolvida	Sim (transfusão de sangue para a raiz mesial)/Sim	Não

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Torabinejad M. e Turman M., 2011 e 2012 [53, 101]	11/H	15	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	22 dias	Não; Plasma Rico em Plaquetas (PRP)	MTA cinzento/Amálgama	5 meses e meio a 14 meses	Resolvida	Sim (aos 14 meses e TER)/Sim	Sim (frio e elétrico)
Aggarwal V., 2012 [55]	24/M	11	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5,25% NaOCl, soro fisiológico e 2% CHX	Pasta Ca(OH) ₂	2 meses	Não	Guta-percha	24 meses	Resolvida	Não/Não	Não
		21	Polpa necrosada e abscesso apical crônico	5,25% NaOCl, soro fisiológico e 2% CHX	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	2 meses e uma semana	Sim/Agulha 27G	MTA branco/Ionómero de vidro e resina composta	24 meses	Resolvida (mais eficaz)	Sim/Sim	Não refere
Cehreli ZC., 2012 [48]	8/H	11 e 21	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	2,5% NaOCl e soro fisiológico final na 2ª consulta	Pasta Ca(OH) ₂	3 semanas	Sim/Lima K15	MTA/Resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim (frio e elétrico)
Chen MYH., 2012 [91]	8-13 anos (20 pacientes)	20 dentes	Polpa necrosada, abscesso apical crônico e periodontite apical	5,25% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	Máximo de 4 semanas	Sim/Lima K	MTA/Resina composta	6-26 meses	Resolvida	Sim (15)/Sim	Não refere
Dabbagh B., 2012 [123]	7-15 anos (14 pacientes)	18 dentes	Necrose pulpar e infecção aguda ou crônica	5% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol (500mg), ciprofloxacina (500mg) e minociclina (100mg)	2-6 semanas	Sim/Lima endodôntica	MTA branco/Ionómero de vidro e resina composta	24 meses	Resolvida (16)	Sim (16)/Sim (16) (mais tempo de estudo?)	Não refere
Gelman R. e Park H., 2012 [23]	8/H	21	Polpa necrosada e abscesso apical agudo	6% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	35 dias	Sim/Lima K20	MTA/"Liner" cavitário e resina composta	11 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
Jadhav G., 2012 [44]	15-27 anos (5H e 5M)	10 dentes	Polpa não vital com ou sem periodontite apical	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	Não refere	Sim/Agulha G23	Ionómero de vidro modificado por resina	12 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	15-28 anos (7H e 3M)	10 dentes	Polpa não vital com ou sem periodontite apical	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	Não refere	Não; PRP em esponja de colágeno	Ionómero de vidro modificado por resina	12 meses	Resolvida (mais eficaz)	Sim (comparável)/Sim (mais eficaz)	Não refere

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Jeeruphan T., 2012 [115]	8-24 anos (10M e 10H)	20 dentes	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática e assintomática	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	28,85 dias ± 13.08	Sim/Lima ou "spreader" endodôntico	MTA/Ionômero de vidro e resina composta	21,15 meses ± 11,7	Resolvida (16)/ Em resolução (4)	Sim (19)/Sim (Melhor sucesso clínico apexificação e MTA!)	Não refere
Kim DS., 2012 [90]	12/H	35	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	3% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor	2 semanas	Sim/Lima K10	MTA e Guta-percha/Resina composta	24 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
	10/H	35	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	3% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor	2 semanas	Sim/Lima K10	MTA e Guta-percha/Resina composta	48 meses	Resolvida	Não/Sim	Não refere
	10/H	45	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	3% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor	1 semana	Sim/Lima K10	MTA e Guta-percha/Resina composta	42 meses	Resolvida	Não/Sim	Não refere
Lenzi R. e Trope M., 2012 [54]	8/H	11 e 21	Polpa necrosada e periodontite apical assintomática	2% CHX, 2,5% NaOCl, solução antibiótica tripla diluída e soro fisiológico final na 2ª consulta	Metronidazol (400mg), ciprofloxacina (250mg) e minociclina (50mg)	35 dias	Sim/Lima endodôntica	MTA branco/Resina composta	21 meses	Resolvida	Sim(11)/Sim(11) (desintegração do coágulo?)	Não
Miller EK., 2012 [124]	9/H	21	Pulpite irreversível assintomática e periodontite apical assintomática	2% CHX e 17% EDTA	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	6 semanas	Sim/Lima endodôntica 20	MTA branco/Ionômero de vidro e resina composta	15 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim (frio)
Narayana P., 2012 [125]	11/H	12	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl com sistema pressão negativa	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	2 semanas	Sim/Lima endodôntica	MTA branco/Ionômero de vidro e resina composta	12 meses	Resolvida	Não/Não	Não refere
Nosrat A., 2012 [13]	14/M	11 e 21	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	4 semanas	Sim/Lima K40	MTA/Não específica	6 anos	Resolvida	Não/Não (hemorragia insuficiente? - TER)	Não

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Shimizu E., 2012 [99]	10/H	21	Lesão pulpar irreversível e tecidos periapicais normais	5,25% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂	2 semanas	Sim/Limas K	MTA/Resina composta	3,5 semanas	Fratura na parte lingual da coroa. Extração e estudo histológico. Regeneração de tecido do tipo pulpar é possível, idealmente, em casos de pulpite irreversível		Não refere
Shivashankar YV., 2012 [45]	9/H	11	Polpa necrosada e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl, 0,2 CHX e soro fisiológico final na 2ª consulta	Metronidazol (400mg), ciprofloxacina (500mg) e minociclina (50mg)	21 dias	Não; Fibrina Rica em Plaquetas (PRF)	MTA cinzento/Ionómero de vidro e resina composta	1 ano	Resolvida	Sim/Sim	Sim (frio e elétrico)
Farsi N., 2013 [126]	9/H	21	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	2,5% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	2 semanas	Sim/Lima K20	MTA/Resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim
	11/H	11	Necrose pulpar e periodontite apical assintomática	2,5% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	2 semanas	Sim/Lima K20	MTA/Resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim
	8/M	21	Necrose pulpar e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	4 semanas	Sim/Lima K20	MTA/Resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim
Forghani M., 2013 [127]	9/H	11	Polpa necrosada e abscesso apical sintomático	5,25% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	3 semanas	Sim/Lima K40	MTA branco/Não específica	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não refere
Jadhav GR., 2013 [102]	10/H	11 e 21	Necrose pulpar e abscesso apical agudo	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	4 semanas	Sim/Lima endodôntica e PRP no 21	Ionómero de vidro	12 meses	Resolvido	Sim/Sim (mais no dente com plasma)	Não refere
	23/H	11 e 21	Necrose pulpar e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	4 semanas	Sim/Lima endodôntica e PRP no 21	Ionómero de vidro	12 meses	Resolvido	Sim/Sim (mais no dente com plasma)	Não refere
	13/M	11 e 21	Necrose pulpar e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	4 semanas	Sim/Lima endodôntica e PRP no 21	Ionómero de vidro	12 meses	Resolvido	Sim/Sim (mais no dente com plasma)	Não refere

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Keswani D. e Pandey RK., 2013 [128]	7/H	11	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	3 semanas	Não; membrana de FRP	MTA branco/Resina composta	15 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim
Kottoor J. e Velmurugan N., 2013 [14]	11/H	12	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (100mg cada)	3 semanas	Sim/Lima K50	MTA branco/Ionômero de vidro e resina composta	5 anos	Resolvida	Sim/Sim	Não
Martin G., 2013 [129]	9/H	46	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl	Metronidazol (500mg), ciprofloxacina (200mg) e minociclina (100mg)	5 meses	Sim/Lima K25 nos canais mesiais e K35 no distal. PRP no canal distal	MTA branco/Resina composta	2 anos e 1 mês	Resolvida	Sim/Sim (dente extraído por fratura; tecido do tipo cementóide/osteóide)	Não refere
McTigue DJ., 2013 [24]	6-17 anos (28 pacientes)	32 dentes	Necrose pulpar, periodontite apical assintomática, sintomática e abscesso apical agudo e crônico	3% NaOCl e 0,12% CHX com ativação ultrassônica	Metronidazol (250mg), ciprofloxacina (250mg) e clindamicina (150mg) após pasta Hoshino provocar descoloração	3-4 semanas	Sim/Lima K15 ou 20 e, perante pouca hemorragia, gota de EDTA no canal	MTA cinzento (12) e branco (20)/Ionômero de vidro	7-51 meses	Resolvida (31)	Sim (21)/Sim (22)	Não refere
Mishra N., 2013 [103]	11/H	21	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	2,5% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	4 semanas	Não; Membrana de FRP	MTA/Resina composta	12 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim (frio e elétrico)
Nosrat A., 2013 [51]	8/H	11	Necrose pulpar e abscesso apical agudo	2,5% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂ e pó de amoxicilina com ácido clavulânico (Augmentin®)	19 dias com a pasta de Ca(OH) ₂ e 5 semanas com a pasta antibiótica	Sim/Lima endodôntica e membrana de colagénio (CollaCote®)	MTA branco/Resina composta	31 meses	Resolvida	Não/Sim	Não
Paryani K. e Kim GS., 2013 [46]	14/M	11	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl e 17% EDTA	Pasta Ca(OH) ₂	1 semana	Sim/Lima K40 e membrana de colagénio (CollaCote®) com pó de ciprofloxacina	MTA/Ionômero de vidro	22 meses	Resolvida	Sim/Sim	Sim (frio e elétrico)
	11/M	21	Necrose pulpar e periodontite apical assintomática	5,25% NaOCl e 17% EDTA	Pó de ciprofloxacina	22 dias	Sim/Lima H30 e membrana de colagénio (CollaCote®)	MTA/Ionômero de vidro	18 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não

<u>Autor</u>	<u>Idade/Sexo</u>	<u>Dente</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Irrigação</u>	<u>Medicação intracanal</u>	<u>Duração</u>	<u>Coágulo sanguíneo/Material</u>	<u>Barreira pulpar/Restauração</u>	<u>Período Seguimento</u>	<u>Patologia apical</u>	<u>Crescimento longitudinal/transversal</u>	<u>Resposta vitalidade</u>
Soares AJ., 2013 [78]	9/M	21	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	Gel de CHX 2%, 17% EDTA e soro fisiológico	Mistura com gel 2% CHX e Ca(OH) ₂ na proporção de 1:1	21 dias	Sim/Lima K	MTA/Resina composta	24 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
Yang J., 2013 [130]	11/H	12	Necrose pulpar e periodontite apical sintomática	5,25% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol, ciprofloxacina e minociclina (pasta Hoshino)	4 semanas	Sim/Lima K30	Ionômero de vidro/Resina composta	24 meses	Resolvida	Não refere/Sim	Não
Bezgin T., 2014 [25]	12/H	25	Necrose pulpar e tecidos periapicais normais	2,5% NaOCl, soro fisiológico, 0,12% CHX e 5% EDTA	Metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor; câmara pulpar com agente adesivo	3 semanas	Não; PRP	MTA branco/ionômero de vidro e resina composta	12 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
	12/H	35	Necrose pulpar e abscesso apical crônico	2,5% NaOCl, soro fisiológico, 0,12% CHX e 5% EDTA	Metronidazol, ciprofloxacina e cefaclor; câmara pulpar com agente adesivo	3 semanas	Não; PRP	MTA branco/ionômero de vidro e resina composta	12 meses	Resolvida	Sim/Sim	Não
Kahler B., 2014 [116]	7-12 anos (12 pacientes)	16 dentes	Necrose pulpar	1% NaOCl	Metronidazol, ciprofloxacina e amoxicilina	4 semanas	Sim/"Spreader" manual de NiTi ou lima endodôntica 35	MTA branco/ionômero de vidro	18 meses até 3 anos	Resolvida (90,3%)	Sim (5)/ Sim (10) (dificuldade em avaliar)	Sim (5)
Lin LM., 2014 [118]	6/H	21	Necrose pulpar e periodontite apical assintomática	5,25% NaOCl	Pasta Ca(OH) ₂ e pasta de Metronidazol (500mg), ciprofloxacina (500mg) e minociclina (200mg)	Substituição da pasta Ca(OH) ₂ aos 2 meses até aos 2 meses e 2 semanas; Pasta antibiótica mais 2 semanas	Sim/Lima endodôntica 60	MTA/Resina composta	12 meses	Não resolvida	Não/Não (extração do dente e análise histológica com bactérias no canal)	Não
Nagy MM., 2014 [109]	9-13 anos (12 pacientes)	12 dentes	Necrose pulpar	2,6% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol (500mg), ciprofloxacina (250mg) e doxiciclina (100mg)	3 semanas ou mais até ficar assintomático	Sim/Lima endodôntica 80	MTA/Resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim (2 desistiram e 1 aos 6 meses mudou para tratamento com MTA)	Não refere
	9-13 anos (12 pacientes)	12 dentes	Necrose pulpar	2,6% NaOCl e soro fisiológico	Metronidazol (500mg), ciprofloxacina (250mg) e doxiciclina (100mg)	3 semanas ou mais até ficar assintomático	Sim/Lima endodôntica 80 e de fator de crescimento fibroblástico (FCF)	MTA/Resina composta	18 meses	Resolvida	Sim/Sim (2 desistiram e 2 mudaram para tratamento com MTA aos 2 e aos 3 meses)	Não refere

Anexo 2 – Protocolo de elaboração de pasta antibiótica tripla de Hoshino

A pasta antibiótica tripla é constituída por 3 antibióticos, conhecida na literatura por 3Mix, e por um solvente, conhecido na literatura por MP, o que origina uma designação de 3Mix-MP [40, 49].

Constituintes

- Antibióticos
 - Ciprofloxacina 200mg
 - Metronidazol 500mg
 - Minociclina 100mg
- Solventes
 - Polietilenoglicol
 - Propilenoglicol

Protocolo de preparação

- Antibióticos
 - Remover a cobertura dos comprimidos com lâmina cirúrgica e esmagar em almofarizes separados
 - Triturar cada antibiótico até ficar em pó fino
 - Misturar quantidades iguais de antibiótico (1:1:1)
- Solventes
 - Misturar quantidades equivalentes de polietilenoglicol e propilenoglicol (1:1) e o resultado deve ser opaco
- Pasta antibiótica tripla
 - Incorporar na mistura dos 3 antibióticos os solventes na seguinte proporção:

- 1:7 (1 de líquido para 7 de pó) – preparação *standard*
- 1:5 (1 de líquido para 5 de pó) – consistência cremosa

Armazenamento

- Os pós de antibiótico devem ser mantidos separados em ambiente com humidade controlada, de preferência em recipientes de porcelana
- Os solventes devem também ser armazenados separadamente