



CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA

ERIKA COIMBRA ALMEIDA

**REGENERAÇÃO PULPAR: UMA CONTRIBUIÇÃO SOB
PERSPECTIVA CLÍNICA**

Muriaé

2023

ERIKA COIMBRA ALMEIDA

**REGENERAÇÃO PULPAR: UMA CONTRIBUIÇÃO SOB
PERSPECTIVA CLÍNICA**

Trabalho apresentado como
requisito parcial para a Conclusão do
Curso de Bacharelado em
Odontologia do Centro Universitário
FAMINAS.

Orientador: prof. Ms. Daniel
Brandão Neto

Muriaé

2023

Para citar este documento:

ALMEIDA, Erika Coimbra. **Regeneração** pulpar: uma contribuição sob perspectiva clínica . 2023. Trabalho de conclusão Conclusão de Curso Bacharelado em Odontologia.Centro Universitário FAMINAS,2023.

Almeida, Erika C

Regeneração pulpar: Uma contribuição sob perspectiva clínica . / Erika
Coimbra Almeida – Muriaé-MG, 2023.

52p

Orientador: Prof. Ms. Daniel Brandão Neto

Monografia (Curso de Graduação em Odontologia)

1. REP
2. Endodontia
3. Polpa
4. Rizogênese incompleta

ERIKA COIMBRA ALMEIDA

**REGENERAÇÃO PULPAR: UMA CONTRIBUIÇÃO SOB PERSPECTIVA
CLÍNICA**

Trabalho apresentado como
requisito parcial para a Conclusão do
Curso de Bacharelado em
Odontologia do Centro Universitário
FAMINAS.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Ms. Daniel Brandão Neto
Centro Universitário FAMINAS

Prof^a. Ms. Fernanda Prado Furlani
Centro Universitário FAMINAS

Prof. Ms. Sandro Oliveira Tavares
Universidade Federal do Rio De Janeiro

Muriaé, 26 de junho de 2023

Este trabalho é todo dedicado a minha família, pois é graças ao esforço deles que hoje posso concluir o meu curso.

AGRADECIMENTO

Gostaria de expressar minha gratidão a todas as pessoas importantes em minha vida que contribuíram para o meu crescimento e sucesso.

Primeiramente, agradeço a Deus por me proporcionar perseverança e por sempre me guiar e proteger ao longo de toda a minha vida.

Agradeço ao meu esposo e aos meus filhos, pois eles foram o alicerce que sustentou minhas realizações. Seu amor, apoio e compreensão foram fundamentais para eu alcançar meus objetivos.

Não posso deixar de agradecer aos meus pais, que estiveram ao meu lado, oferecendo apoio e incentivo durante toda a minha trajetória. Sua confiança em mim foi fundamental para que eu perseverasse em busca dos meus sonhos.

Um agradecimento especial vai para o meu professor orientador, Daniel Brandão Neto. Suas valiosas contribuições ao longo de todo o processo de pesquisa foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço aos membros da banca examinadora, Prof^ª. Ms. Fernanda Prado Furlani e Prof. Ms. Sandro Oliveira Tavares pelo interesse e disponibilidade.

Também sou grata às minhas amigas, Amanda, Ana Beatriz, Lidiane e Maria Fernanda, que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos juntas, sempre com o espírito colaborativo. Sua amizade e apoio foram inestimáveis.

Por fim, expresso minha gratidão a todos que participaram, direta ou indiretamente, do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado. Sua contribuição foi de extrema importância e sou grata por ter tido a oportunidade de aprender com vocês.

“Sonhos determinam o que você quer. Ação determina o que você conquista.”

LISTA DE FIGURA

Figura 1 Radiografia inicial dos incisivos centrais. Aspecto da rizogênese incompleta. Caso clinico citado por FERNANDES et al (2016)	23
Figura 2 – Radiografia de acompanhamento após 3 meses do trauma. Caso clinico citado por FERNANDES et al (2016)	23
Figura 3 - Radiografia de preservação,5 meses após o trauma com necrose pulpar no dente 11. Caso clinico citado por FERNANDES (2017)	24
Figura 4 - Exame radiografico após a indução do coágulo e colocação do MTA. Caso clinico citado por FERNANDES et al. (2017)	24
Figura 5 - Radiografia de preservação após 7 meses do tratamento. Caso clinico citado por FERNANDES et al (2017)	24
Figura 6 - Proservação do elemento 11 - controle radiográfico depois 1 ano e 1 mês. Caso clinico citado por FERNANDES et al. (2017)	25
Figura 7 - Tomografia computadorizada de feixe cônico do dente 11 : a fratura se encontra no nivel da crista óssea palatina. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	26
Figura 8 - Posição da fratura radicular. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	27
Figura 9 - Fragmento remanescente na boca do paciente, após fratura coronoradicular do dente 11. caso clinico citado por CUNHA (2016)	27
Figura 10 – Fragmento coronário deslocado no momento do atendimento de urgência. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	27
Figura 11 – Radiografias periapicais. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	27
Figura 12 - Dente 11 apos imobilizado com fio de amarril e fixação com resina composta. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	28
Figura 13 - Polpa radicular após ser removida com uma lima tipo Hedstroen. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	28
Figura 14 - Radiografia periapical após estimular o coágulo sanguineo. Verifica-se a área radiopaca correspondente á colocação da pasta de hidróxido de cálcio. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	29
Figura 15 - Utilização de filtro do software do aparelho digital de radiografia, evidenciando a imagem da pasta de hidróxido de cálcio. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	29
Figura 16 - Radiografia periapical para verificar o tampão cervical com resina composta e reposicionamento e fixação com splint do fragmento coronário. Caso clinico citado por CUNHA (2016)	29

Figura 17 - Radiografia periapical com contraste para verificar o tampão cervical com resina composta e reposicionamento e fixação com splint do fragmento coronário. Caso clínico citado por CUNHA (2016)	29
Figura 18 - Radiografias realizadas (mesio, disto, orto e alongada) Caso clínico citado por CUNHA (2016)	30
Figura 19 - Pontas de papel absorvente estéril durante a secagem do canal no momento em que foi realizado um acesso 7 meses após o tratamento de regeneração pulpar do dente 11. Caso clínico citado por CUNHA (2016)	30
Figura 20 - (A) Radiografia pré operatória. (B) Determinação do comprimento de trabalho. (C) Restauração definitiva do dente . (D) Reavaliação 6 meses após tratamento. caso clínico citado por TORABINEJAD et al (2011)	34

RESUMO

Dentes com rizogênese incompleta necessitam de cuidados especiais durante o tratamento endodôntico pelas particularidades anatômicas que dificultam a terapia convencional, devendo então o profissional buscar por soluções mais eficazes e seguras para o bom prognóstico. Rotineiramente as alternativas terapêuticas são a apexificação e a apicigenese. A engenharia de tecidos favorece substitutos biológicos, elucidando a revascularização pulpar como uma alternativa promissora para dentes imaturos. Partindo da premissa que se uma matriz tecidual estéril estiver presente em um microambiente favorável ao crescimento celular, a vitalidade pulpar pode ser restabelecida, tendo uma invaginação de células indiferenciadas na região apical. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi o de realizar uma revisão da literatura afim de se abranger o conceito da revascularização pulpar, sua importância na endodontia atual, bem como abranger as principais técnicas. A metodologia usada foi a busca em portais eletrônicos como PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde-BVS e Scopus, assim como busca manual na lista de referências de estudos incluídos. Os descritores utilizados foram: "revascularização pulpar", "pulp revascularization" , "endodontia" "endodontics" , "polpa" "pulp" e "rizogênese incompleta" "incomplete rhizogenesis". Pode-se observar que o assunto vem sendo estudado, permeado por diversas técnicas e conceitos, onde diversos estudos mostram bons prognósticos. Assim, confirmou-se o elevado potencial da revascularização endodôntica, não se excluindo a necessidade de se definir parâmetros e protocolos para que se torne uma alternativa de uso cotidiano aos cirurgiões-dentistas.

Palavras-chave: REP, Endodontia, Polpa, Rizogênese incompleta.

ABSTRACT

Teeth with incomplete rhizogenesis require special care during endodontic treatment due to anatomical peculiarities that hinder conventional therapy. Therefore, the professional should seek more effective and safe solutions for a favorable prognosis. Routinely, therapeutic alternatives include apexification and apicogenesis. Tissue engineering favors biological substitutes, highlighting pulp revascularization as a promising alternative for immature teeth. Based on the premise that if a sterile tissue matrix is present in a growth-friendly microenvironment, pulp vitality can be restored, with invagination of undifferentiated cells in the apical region. In this context, the objective of this study was to conduct a literature review encompassing the concept of pulp revascularization, its importance in current endodontics, and the main techniques involved. The methodology used involved searching electronic portals such as PubMed, Virtual Health Library - BVS, and Scopus, as well as a manual search in the reference lists of included studies. The descriptors used were "pulp revascularization," "pulp," "endodontics," and "incomplete rhizogenesis." It can be observed that the subject has been extensively studied, permeated by various techniques and concepts, with many studies showing promising prognoses. Thus, the high potential of endodontic revascularization has been confirmed, while the need to define parameters and protocols to make it a daily alternative for dentists is not excluded.

Keywords: REP, endodontics, pulp, incomplete rhizogenesis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 METODOLOGIA	15
3 OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
4.1 APICIGENESE.....	18
4.2 APICIFICAÇÃO	19
4.3 TÉCNICAS EM ESTUDO	20
4.3.1 Revascularização via coágulo sanguíneo	20
4.3.2 Implantação pulpar.....	31
4.3.3 Scaffold injetável	32
4.3.4 Impressão pulpar tridimensional.....	35
5 DISCUSSÃO	37
6 CONCLUSÃO.....	40
7 REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

A polpa dentária, funciona como suporte para a dentina que a circunda formando o complexo dentino-pulpar (GOLDBERG et al., 2015). A polpa dentária é um tecido altamente vascularizado e innervado, desempenhando funções formativas, nutricionais e sensoriais neurais, além de reparar o dente através da mineralização (GOLDBERG et al., 2015).

Quanto ao contexto bucal, as doenças pulpares e periapicais destacam-se como as patologias mais prevalentes, causando danos irreversíveis à polpa dentária em resposta a estímulos intensos e severos, como cárie dentária, trauma acidental ou causas iatrogênicas (JAKOVLJEVIC et al., 2020; TINÚRCIO-MACHADO et al., 2020).

Dentro dos princípios da terapia endodôntica, enfatiza-se a relevância da desinfecção do sistema de condutos. para permitir a reparação dos tecidos afetados, seguida pela obturação hermética do conduto para prevenir reinfecções (DOTTO et al., ESPÍNDOLA et al.; 2006).

O valor biológico de uma polpa dentária saudável é facilmente compreendido, tanto em dentes com rizogênese incompleta como em dentes totalmente formados (TROPE, 2008). Quando ocorrem alterações patológicas na polpa antes da conclusão do crescimento da raiz, o processo da formação de dentina é interrompido, o que afeta o crescimento radicular (TORABINEJAD, 2011). O grau do crescimento da raiz e sua vitalidade pulpar são fatores essenciais a serem considerados no planejamento do tratamento (TORABINEJAD, 2011).

Nos dentes com rizogênese incompleta, é comum encontrar o ápice aberto, indicando que a raiz ainda está em desenvolvimento. Nestes casos, técnicas e materiais tradicionais de preparação e selamento do canal radicular não são apropriados (TORABINEJAD, 2011).

Devido à forma e dimensões amplas do canal, bem como em casos onde que o diâmetro do forame apical é muito grande, o procedimento endodôntico em dentes com formação radicular incompleta apresenta desafios significativos. (FERREIRA et al ., 2002; LIMONGI, SEIBEL, SOARES, 2006; RESENDE; ROCHA, 2003; SILVA, VALE, 2011; SOARES, 2003; WINDLEY et al., 2005.)

Nesses casos, a técnica comumente utilizada é a Apicificação ou o uso de cimento reparador (MTA) com o intuito de estabelecer uma barreira mineralizada na região apical do dente, visando a manutenção da obturação no canal radicular.

(ALBUQUERQUE, 2012). No entanto, embora esses procedimentos criem um obstáculo duro no ápice (RAFTER, 2005), eles não completam a formação da raiz do dente e as trocas frequentes de medicação intracanal podem ocasionar fragilidade em suas paredes (ALBUQUERQUE, 2012).

A terapia endodôntica ainda apresenta desafios quando aplicada a dentes permanentes imaturos, pois a interrupção do desenvolvimento radicular pode resultar em fragilidade dentária, aumentando as chances de fratura radicular no médio e longo prazo (NAZZAL, H. ; DUGGAL, M.S. 2017)

Durante o processo de instrumentação, pode ocorrer fratura devido à fragilidade e finura dessas paredes. A desinfecção completa é prejudicada pela existência de uma grande quantidade de células necróticas nos canais com raiz larga, o que também dificulta a obturação. Isso tem sido destacado por vários estudos (DUDEJA et al ., 2015; HARGREAVES et al., 2008; RAFTER, 2005; SHAH et al., 2008.)

Independentemente das diferenças nas terapias endodônticas regenerativas, há um consenso de que para o sucesso do tratamento é crucial a descontaminação dos canais radiculares. (GARCIA-GODOY; MURRAY, 2012). A anti-sepsia adequada do canal radicular desempenha um papel fundamental no procedimento de regeneração, com o objetivo de preservar qualquer célula pulpar viva que ainda esteja presente no ápice, sendo utilizado irrigantes endodônticos e medicação intracanal para desinfecção, a fim de alcançar esse objetivo. (ESPÍRITO, 2013).

Diante do exposto e dos novos estudos sobre as técnicas de revascularização pulpar descritas na literatura, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão abrangente sobre o conceito de revascularização pulpar, sua importância na endodontia atual e as principais técnicas envolvidas.

2 METODOLOGIA

Foi conduzida uma revisão bibliográfica descritiva utilizando diversos portais, como o Pubmed, a Biblioteca Virtual em Saúde - BVS e o Scopus, com o objetivo de obter informações relevantes sobre o tema. Foram empregadas palavras-chave que tinham potencial de relevância para os estudos. Os descritores utilizados na pesquisa incluíram "Revascularização pulpar", "REP", "endodontia", "endodontics", "pulpa" "pulp" e "rizogênese incompleta" "incomplete rhizogenesis".

Além da busca pelos descritores, também foi realizada uma busca manual na lista de referências dos estudos incluídos, bem como uma busca por artigos de contextualização, a fim de garantir a abrangência da revisão.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos estudos foram aqueles que abordavam de forma ampla o tema da revascularização pulpar, incluindo estudos clínicos, séries de casos e estudos sem restrição de idioma ou data de publicação. Por outro lado, os critérios de exclusão foram estudos com resultados semelhantes aos já incluídos na revisão e aqueles que não apresentavam novas informações a serem acrescentadas.

Dessa forma, por meio de uma abordagem criteriosa na seleção dos estudos e com o uso de diversas fontes de informação, foi possível realizar uma revisão abrangente sobre o tema da revascularização pulpar.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Essa revisão de literatura tem por objetivo geral relatar as formas de tratamento e técnicas de regeneração pulpar em dentes com a rizogênese incompleta

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Através da análise de literatura científica, o presente estudo tem como objetivo investigar os diversos protocolos de regeneração pulpar em dentes com rizogênese incompleta, considerando os diferentes materiais e técnicas disponíveis. Além disso, busca-se identificar as técnicas e tratamentos mais eficazes para casos específicos, bem como determinar os benefícios da utilização de um protocolo de revascularização em dentes imaturos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Desde o início do processo de desenvolvimento humano, a partir do primeiro mês de gestação, ocorre a evolução do sistema estomatognático, com uma das etapas sendo a odontogênese. Essa etapa envolve o crescimento e a erupção dos dentes na cavidade oral, originados de células embrionárias. Para um diagnóstico preciso de alterações nas estruturas do sistema estomatognático, é crucial compreender os processos envolvidos na odontogênese (SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2020).

Quando ocorre necrose em dentes permanentes com rizogênese incompleta, a bainha epitelial de Hertwig, uma estrutura embrionária responsável por orientar a formação da raiz do dente, é prejudicada e perde sua função ativa (LI, PARADA, & CHAI, 2017).

A evolução da raiz é um processo complexo e demorado. Em elementos dentários que sofreram trauma ou tiveram envolvimento pulpar devido a lesão de cárie, é comum observar uma formação incompleta da raiz, com o ápice aberto. Quando ocorre a perda da vitalidade pulpar antes da conclusão da deposição de dentina, as paredes dentinárias tornam-se finas e a raiz do dente fica mais frágil, aumentando o risco de fraturas (NEHA et al., 2011).

Durante a fase de desenvolvimento do dente, se ocorrer trauma, infecção ou anomalia dentária que afete a polpa, o desenvolvimento dentário é afetado, resultando em rizogênese incompleta ou perda prematura do dente (DIÓGENES et al., 2013; Chen et al., 2015).

Em dentes com rizogênese incompleta, a vitalidade pulpar é crucial para o contínuo crescimento da raiz. Quando a vitalidade pulpar é perdida, ocorre a interrupção do desenvolvimento radicular. Isso cria desafios na escolha do tratamento adequado, devido ao comprimento desfavorável da raiz, paredes dentinárias finas e ápice aberto. Essas condições podem dificultar as técnicas de preparação e obturação

dos canais, aumentando o risco de extravasamento de material de obturação para os tecidos periapicais (GUPTA et al., KRATUNOVA & SILVA, 2018).

Em dentes com rizogênese incompleta, podem ocorrer três condições pulpaes que requerem tratamento endodôntico: dentes com vitalidade pulpar, dentes com vitalidade apenas no terço apical e dentes com necrose total (ALVES et al., 2009).

Quando ocorre cárie ou trauma em um dente com rizogênese incompleta, levando à necrose pulpar, a reparação e a formação de uma barreira apical dependem da desinfecção do sistema de canais. Esse objetivo é alcançado por meio do tratamento endodôntico (VALE; SILVA, 2011).

No tratamento endodôntico desses casos, é crucial combater a presença de patógenos e bactérias no canal radicular, garantindo uma barreira efetiva para o material obturador. Para isso, são empregadas soluções irrigadoras e medicação intracanal (TOLEDO et al., 2010).

Quando se trata de dentes imaturos com paredes dentinárias finas e necrose pulpar, é crucial implementar abordagens terapêuticas adequadas. As técnicas de apicogênese, apexificação e revascularização pulpar são recomendadas para essas situações (FERREIRA et al., 2007; RAFTER, 2005; BOROJEVIC, 2008).

4.1 APICIGENESE

A apicigênese pode ser definida como uma modalidade terapêutica a fim de preservar o tecido pulpar vital remanescente, mesmo que restrito a parte apical do canal radicular, permitindo assim a continuidade do desenvolvimento da raiz (HEASMAN e MCCRACKEN, 2007). Esta forma terapêutica é facilitada em pacientes jovens, que apresentam maiores quantidades de células-tronco que pacientes em idade mais avançadas, em se tratando que estas células são fundamentais para o desenvolvimento fisiológico radicular (FRIEDLANDER, CULLINAN e LOVE, 2009).

A apicigênese refere-se a uma ação em dentes com vitalidade pulpar. É o aumento fisiológico da raiz em dente que ainda possuem a presença de tecido pulpar pelo menos na parte apical do canal, na presença de células viáveis da cápsula de Hertwing (ALBUQUERQUE et al., 2012; SILVA et al., 2022).

O procedimento clínico se dá por uma pulpotomia profunda, removendo o tecido pulpar inflamado e promovendo a hemostasia, esta por sua vez se não ocorrer, pode ser indicativo de que a parte mais profunda da polpa está inflamada, estando a apicigênese comprometida. Após estes procedimentos cobre-se então a polpa remanescente com material curativo e restauração do dente. (WATERHOUSE et al., 2011).

O acompanhamento clínico e radiográfico desempenha um papel fundamental na observação da continuação da formação radicular e da barreira calcificada em resposta ao material curativo. Caso esses aspectos não sejam observados, é necessário buscar outras alternativas terapêuticas (WATERHOUSE et al., 2011).

O Hidróxido de Cálcio e o Mineral Trióxido Agregado (MTA) são materiais curativos utilizados na apicigênese. O Hidróxido de Cálcio tem sido preferencial ao MTA devido a facilidade de reabertura do canal radicular em caso de falha, para posterior apicificação ou regeneração pulpar. Além disso, se a apicigênese tiver sucesso, e a maturação radicular completa, o dente pode ser reaberto e realizado tratamento endodôntico convencional se necessário. (,2005;WATERHOUSE et al., 2011). A apicigênese é viável, visto que dentes imaturos possuem uma polpa jovem, com um maior número de células e melhor capacidade de reparo. (SHABAHANG, 2013).

4.2 APICIFICAÇÃO

WATERHOUSE et al., (2011), sintetiza apicificação como um procedimento pelo qual um dente permanente imaturo desvitalizado é induzido a formar uma barreira apical calcificada, que permite a ancoragem do material obturador com controle do comprimento.

No processo de Apicificação, um material biocompatível é inserido no terço apical do canal com a intenção de induzir a formação de tecido mineralizado e criar uma barreira para o fechamento apical. Isso evita o extravasamento de material obturador para os tecidos periapicais e ósseos, garantindo um selamento adequado. A literatura mostra que o Hidróxido de Cálcio e o MTA podem ser utilizados de forma eficiente para apicificação (GAWTHAMAN et al., 2013).

Se tem como um padrão o uso de hidróxido de cálcio, pois este manifestam uma grande taxa de sucesso, onde desempenha um papel significativo nesta terapia devido a certos atributos que apresentam como ação bacteriana e sua habilidade em estimular a formação de tecido mineralizado. (GRÜNDLING, G. S. L. et al. 2010; REYES, A. D. et al. 2005)

A utilização do hidróxido de cálcio ocorre por meio da indução de uma barreira calcificada na região apical misturado com um veículo, sendo necessário inúmeras sessões para se alcançar o objetivo da formação da raiz, dependendo do estágio do seu desenvolvimento. Logo que conquistar esse objetivo, o canal radicular é obturado através de técnicas tradicionais. (SILVA; SILVEIRA; NUNES, 2015).

Segundo moro, Kozlowski jr e Alves (2013), o sucesso da Apicificação está associado a um preciso diagnóstico, a consciência em relação aos processos biológicos e, basicamente aos materiais que serão utilizados que tem como propósito proporcionar no ápice dental, a deposição de tecido mineral.

4.3 TÉCNICAS EM ESTUDO

O desenvolvimento de diversas técnicas na área da regeneração endodôntica é possível devido às pesquisas abrangentes nesse campo. Essas técnicas se baseiam nos princípios fundamentais da engenharia tecidual, com ênfase em considerações específicas como células-tronco, fatores de crescimento e scaffolds (MURRAY, GARCIA-GODOY e HARGREAVES, 2007).

4.3.1 Revascularização via coágulo sanguíneo

Durante a etapa de indução do coágulo sanguíneo, é intencionalmente criado um sangramento nos tecidos periapicais, com o propósito para a formação de um coágulo que sirva como suporte estrutural para a introdução de plaquetas, células-tronco e fatores de crescimento bioativos presentes no sangue, no interior do canal radicular. Essa abordagem visa promover a regeneração do tecido pulpar. No entanto, quando ocorre uma destruição significativa dos tecidos periapicais, a indução do

sangramento não é possível e deve ser realizada somente após a recuperação da lesão (KIM et al., 2018; SAOUD et al., 2016).

O scaffold deve cumprir várias funções, incluindo a promoção da adesão, proliferação e diferenciação celular, o suporte à vascularização e inervação e a capacidade de ser biodegradável (ALRAHABI & ALI, 2014). A formação do coágulo sanguíneo cria um scaffold tridimensional composto de fibrina, que pode conter células indiferenciadas provenientes dos tecidos perirradiculares, bem como fatores de crescimento secretados pelas plaquetas. Essa combinação atende aos requisitos essenciais da engenharia tecidual (scaffold, células indiferenciadas e fatores morfogenéticos) (LOVELANCE et al., 2011).

As soluções irrigadoras desempenham um papel crucial na desinfecção inicial, e é fundamental que essas soluções tenham uma ação bactericida e bacteriostática máxima, ao mesmo tempo em que apresentem um efeito citotóxico mínimo sobre as células-tronco e os fibroblastos, para assegurar sua sobrevivência e habilidade de se multiplicar (NAMOUR; THEYS, 2014).

Entre as substâncias químicas mais amplamente utilizadas, destacam-se o hipoclorito de sódio (NaOCl) e o gluconato de clorexidina, sendo o primeiro o mais utilizado e amplamente aceito em todo o mundo. Na terapia de regeneração pulpar, as concentrações de hipoclorito de sódio podem variar de 2,5% a 6% (ALCALDE et al., 2014).

Logo depois da irrigação do canal radicular, é essencial proceder à secagem com cones de papel absorventes. Em seguida, realiza-se a seleção da medicação intracanal, sendo a pasta triantibiótica (PAT) considerada o padrão-ouro na revascularização. Essa pasta é composta por 400 mg de metronidazol, 250 mg de ciprofloxacina e 50 mg de minociclina (Albuquerque et al., 2014).

Em uma situação ideal, os dentes selecionados para o procedimento de revascularização possuem abertura do ápice maior que 1mm, dentes com ápices fechados exigem sobreinstrumentação para que alargue cerca de 1 a 2 mm de diâmetro para permitir o maior fluxo de sangramento sistêmico e um maior alcance dentro do sistema de canal radicular, mantendo a viabilidade celular e a nutrição tecidual (MURRAY, GARCIA-GODOY e HARGREAVES, 2007; NEHA et al., 2011).

Para facilitar o sangramento necessário na técnica de indução do coágulo sanguíneo, é recomendado o uso de uma técnica anestésica sem vasoconstritor. Estudos realizados por Garcia-Godoy e Murray (2012), Wingler et al. (2013) e Nosrat

et al. (2011) indicam a utilização dessa abordagem para obter melhores resultados durante o procedimento.

Após uma minuciosa desinfecção/irrigação e na ausência de sinais e sintomas de infecção dentária e doença peri-radicular, é necessário secar os canais utilizando cones de papel. Isso cria um ambiente estéril, livre de bactérias, e estabelece uma estrutura interna que favorece o crescimento de novo tecido (NEHA et al., 2011).

Uma vez que todas as condições estejam prontas, realiza-se a manipulação funcional do tecido apical por meio da instrumentação adequada do comprimento do dente. Isso é feito utilizando instrumentos como limas endodônticas, pontas de papel, "spreaders", agulhas ou até mesmo uma sonda exploradora. Através dessa manipulação, o coágulo sanguíneo é formado e deve ocupar os 2/3 apicais do canal, onde se concentram uma maior quantidade de fatores de crescimento e redes de fibrina nas paredes dentinárias (IWAYA et al., 2011; GUPTA et al., 2015).

O conteúdo presente no coágulo sanguíneo fornece uma matriz tridimensional que promove a proliferação celular, crescimento, diferenciação e vascularização. A composição dessa matriz é extremamente importante para a regeneração, pois são as moléculas da matriz que controlam a diferenciação das células estaminais (CHRISTINE et al., 2013; HARGREAVES et al., 2008).

Embora o conteúdo exato do coágulo seja imprevisível, espera-se que células estaminais presentes na papila apical e restos epiteliais de Malassez do ligamento periodontal sejam transportados para o canal (MURRAY et al., 2007).

Simon et al. (2011) sugerem pressionar uma bola de algodão estéril nos canais enquanto o coágulo se forma, a fim de evitar contaminação. Também pode ser colocada uma matriz de colágeno reabsorvível sobre o coágulo (SIMON et al., 2011).

A principal preocupação associada a essa técnica é a possibilidade de hemorragia insuficiente. Pode ocorrer transfusão de sangue entre os canais, de um canal mais sangrante para outro. Para lidar com o problema de hemorragia insuficiente, especialmente em dentes multirradiculares, a utilização de anestesia sem vasoconstritor e a preferência por um canal menos sangrante parecem resolver essa questão (Nosrat et al., 2011).

FERNANDES et al. (2017) apresentaram um relato de caso com aplicação clínica de revascularização pelo coágulo sanguíneo. Paciente, 7 anos, após ocorrência de um trauma em virtude de uma queda atingindo os incisivos centrais superiores.



Figura 1 – Radiografia inicial dos incisivos centrais. Aspectos de rizogênese incompleta. Caso clínico citado por FERNANDES et al(2016)



Figura 2 Radiografia de acompanhamento após 3 meses do trauma. Caso clínico citado por FERNANDES et al (2016)

Em virtude do amplo diâmetro do forame apical, necrose recente com chance de recuperação e paciente jovem com maior número de células indiferenciadas, o tratamento proposto foi revascularização pulpar.



Figura 3 - Radiografia de preservação, 5 meses após o trauma com necrose pulpar no dente 11. Caso clínico citado por FERNANDES (2017)



Figura 4 - Exame radiográfico após a indução do coágulo e colocação do MTA. Caso clínico citado por FERNANDES et al. (2017)



Figura 5 - Radiografia de preservação após 7 meses do tratamento. Caso clínico citado por FERNANDES et al (2017)



Figura 6 - Proservação do elemento 11 - controle radiográfico após 1 ano e 1 mês. Caso clínico citado por FERNANDES et al. (2017)

Após sete meses do procedimento de regeneração pulpar, a paciente retornou, exibindo uma regressão completa dos sintomas anteriores e uma resposta positiva no teste de vitalidade pulpar (Figura 5). Um novo exame radiográfico foi realizado após 1 ano e 1 mês do término do tratamento para acompanhamento, e após observação, foi constatada a continuidade do desenvolvimento radicular, uma evolução positiva no caso e a regeneração do tecido danificado (Figura 6).

CUNHA (2016) apresentou relato de um caso, paciente do sexo masculino, nove anos sofreu um acidente durante o recreio escolar e recebeu tratamento de urgência imediatamente. Na primeira consulta, o dentista apenas removeu o fragmento fora do lugar. Na segunda consulta, uma tomografia computadorizada foi solicitada para avaliar a fratura no dente 11, revelando que ela estava na crista óssea na face palatina.

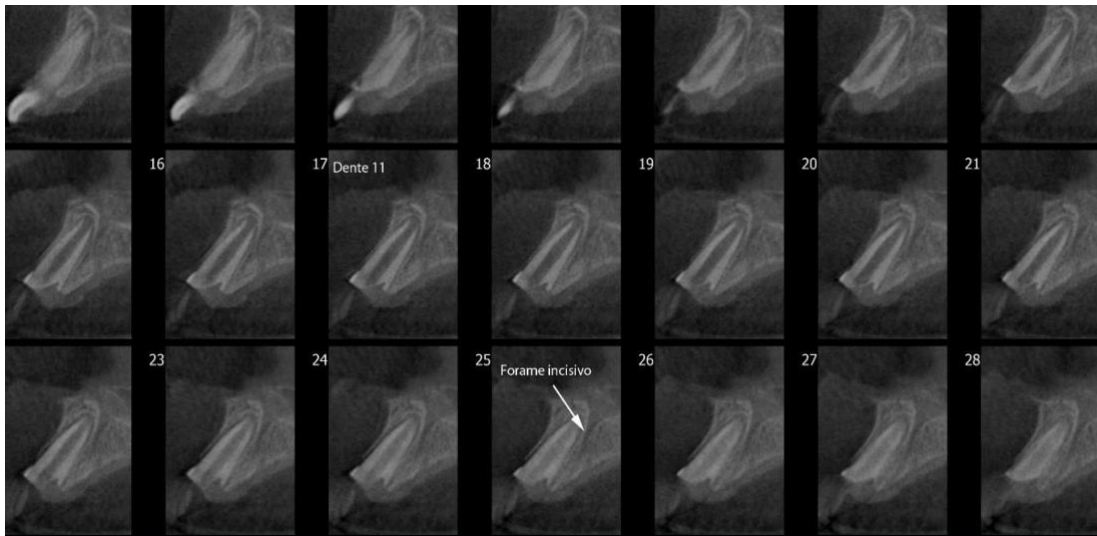


Figura 7 - Tomografia computadorizada de feixe cônico do dente 11 : a fratura se encontra no nível da crista óssea palatina. Caso clínico citado por CUNHA (2016)

Nessa mesma consulta, o fragmento foi ficado com fio de osteossíntese . Na tomografia inversor a fratura corono-radicular no dente 11.

Devido ao ápice aberto e às paredes dentinárias finas propensas a fraturas, decidiu-se tentar a regeneração pulpar. O paciente foi anestesiado e o fragmento foi removido, revelando a presença de tecido pulpar radicular no canal. Com o auxílio de uma lima Hedström, o tecido pulpar do canal radicular foi removido(figura 13) causando um sangramento abundante. O controle do sangramento foi realizado e em seguida foi aplicada uma pasta de hidróxido de cálcio, seguida pelo selamento do canal utilizando resina composta. O tratamento de regeneração pulpar foi concluído em uma única sessão, e um provisório foi colocado utilizando o fragmento coronário fixado com um splint.



Figura 9 - Posição da fratura radicular. Caso clínico citado por CUNHA (2016)



Figura 8 - Fragmento remanescente na boca do paciente, após fratura coronoradicular do dente 11. caso clínico citado por CUNHA (2016)

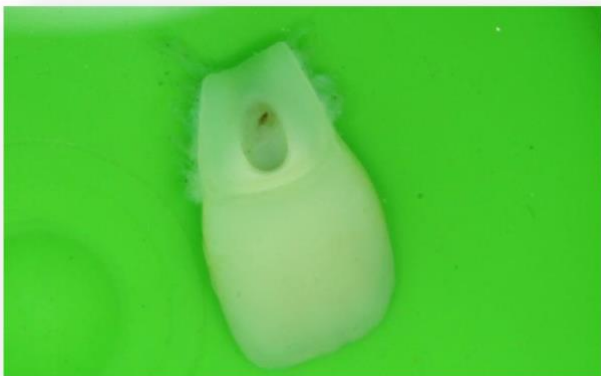


Figura 11 - Fragmento coronário deslocado no momento do atendimento de urgência. Caso clínico citado por CUNHA (2016)

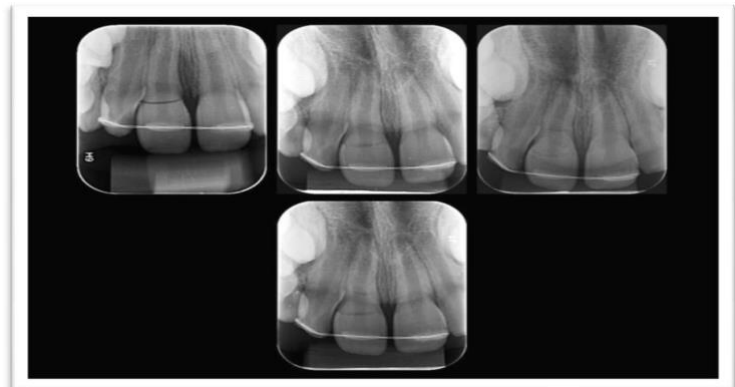


Figura 10 - Radiografias periapicais. Caso clínico citado por CUNHA (2016)



Figura 12 - Dente 11 após imobilizado com fio de amarril e fixação com resina composta. Caso clínico citado por CUNHA (2016)



Figura 13 - Polpa radicular após ser removida com uma lima tipo Hedstroen. Caso clínico citado por CUNHA (2016)

No retorno em 6 meses após o procedimento, foi observado um crescimento significativo da raiz do dente 11, especialmente em comparação com o dente vizinho 21. Os dentes 11 e 21 apresentaram comprimentos praticamente iguais da raiz, porém ainda não haviam fechado apicalmente.

O paciente passou por uma segunda intervenção no dente 11. Nessa consulta, o splint e o fragmento fraturado foram removidos, e um acesso foi feito no canal radicular.

Durante o procedimento, foi identificada a formação de um batente na região apical. As pontas de papel absorvente foram cuidadosamente introduzidas, apresentando apenas um líquido sanguinolento. Considerando que as radiografias subsequentes indicaram que o ápice ainda estava em formação, uma nova aplicação de pasta de hidróxido de cálcio no terço médio e o selamento da região cervical com resina composta foram realizados após a irrigação e secagem.



Figura 15 - Radiografia periapical após estimular o coágulo sanguíneo. Verifica-se a área radiopaca correspondente à colocação da pasta de hidróxido de cálcio. Caso clínico citado por CUNHA (2016)



Figura 14 - Utilização de filtro do software do aparelho digital de radiografia, evidenciando a imagem da pasta de hidróxido de cálcio. Caso clínico citado por CUNHA (2016)



Figura 16 - Radiografia periapical para verificar o tampão cervical com resina composta e reposicionamento e fixação com splint do fragmento coronário. Caso clínico citado por CUNHA (2016)



Figura 17 - Radiografia periapical com contraste para verificar o tampão cervical com resina composta e reposicionamento e fixação com splint do fragmento coronário. Caso clínico citado por CUNHA (2016)



Figura 18 - Radiografias realizadas (mesio, disto, orto e alongada) Caso clinico citado por CUNHA (2016)

Tal técnica permite ser executada utilizando instrumentos e medicações de uso corriqueiro dos endodontistas, sem requerer complexa biotecnologia, além disso, traz outra vantagem que é a utilização das células sanguíneas do próprio paciente, evitando possibilidade de rejeição imunológica e transmissão de patógenos (KUMAR et al., 2010).



Figura 19 - Pontas de papel absorvente estéril durante a secagem do canal no momento em que foi realizado um acesso 7 meses após o tratamento de regeneração pulpar do dente 11. Caso clinico citado por CUNHA (2016)

4.3.2 Implantação pulpar

Em geral, a maioria das culturas de células *in vitro* cresce como uma camada única aderida à superfície dos frascos de cultura. No entanto, certas células estaminais não conseguem sobreviver a menos que sejam cultivadas em cima de uma camada de células alimentadoras. Em todos esses casos, as células-tronco são cultivadas em duas dimensões. No entanto, em teoria, para transformar culturas de células bidimensionais em tridimensionais, é necessário cultivar as células pulpares em filtros de membranas biodegradáveis (MURRAY et al, 2007).

Para a formação de um tecido pulpar tridimensional, é necessário o uso de vários filtros que são enrolados, a fim de serem implantados posteriormente em canais radiculares desinfectados. As vantagens desse sistema baseiam-se na facilidade de cultivo das células em filtros de laboratório. O crescimento celular nos filtros tem sido realizado há várias décadas, principalmente para avaliar a citotoxicidade de diferentes materiais em testes. Além disso, os agregados celulares são mais estáveis do que as células dissociadas que são injetadas em canais radiculares vazios. No entanto, existem alguns problemas potenciais associados à implantação desses agregados de tecido pulpar. É necessário realizar procedimentos especializados para garantir que as células adiram adequadamente às paredes do canal radicular. Além disso, devido à falta de vascularização nesses agregados celulares, apenas a parte apical do canal receberia essas culturas celulares, enquanto a parte coronal seria preenchida por uma matriz capaz de suportar a proliferação celular. Os filtros utilizados para o cultivo de células pulpares são camadas finas e extremamente frágeis, o que pode dificultar sua colocação no canal sem que haja ruptura (BANSAL et al, 2011).

No procedimento de implantação pulpar, o tecido pulpar de substituição é transplantado para canais radiculares limpos e moldados. A fonte desse tecido pode ser uma linha de células-tronco purificadas e livres de doenças e agentes patogênicos, ou pode ser criada a partir de uma biópsia celular previamente cultivada em laboratório. A cultura de agregados de tecido pulpar é realizada *in vitro* utilizando polímeros biodegradáveis de nanofibras ou lâminas de proteínas da matriz extracelular, como colágeno tipo I ou fibronectina. Até o momento, o cultivo de células pulpares em colágeno tipo I e III não tem se mostrado bem-sucedido, mas outras

matrizes, como vitronectina e laminina, ainda requerem mais pesquisas (HUANG, 2009).

Uma vantagem de utilizar células agregadas é que elas são posicionadas no sistema de canais radiculares, facilitando a localização das células-tronco pós-natais. No entanto, essa técnica apresenta uma desvantagem em relação à implantação das lâminas celulares, que pode ser tecnicamente desafiadora. As lâminas são muito finas e frágeis, o que requer o desenvolvimento de técnicas de implantação mais confiáveis. (BANSAL et al, 2011; HUANG, 2009; MURRAY et al, 2007).

Além disso, as lâminas celulares sofrem com a falta de vascularização, o que significa que elas precisam ser implantadas na região apical do sistema de canais radiculares, enquanto a parte coronal requer uma matriz capaz de sustentar a proliferação celular. Outra desvantagem é que as células localizadas a mais de 200 µm da difusão de oxigênio fornecido pelos capilares sanguíneos correm o risco de sofrer anoxia e necrose. (BANSAL et al, 2011; HUANG, 2009; MURRAY et al, 2007).

Embora o desenvolvimento dessa terapia endodôntica de engenharia de tecidos pareça apresentar baixo risco de perigo para os pacientes, existem preocupações em relação à resposta imunológica e à possibilidade de falhas na formação de tecido pulpar funcional (BANSAL et al, 2011; HUANG, 2009; MURRAY et al, 2007).

4.3.3 Scaffold injetável

As estruturas rígidas de scaffolds são amplamente utilizadas para fornecer suporte físico às células em áreas do corpo onde a engenharia de tecidos é necessária, como os ossos. No entanto, no caso do canal radicular, a engenharia de tecidos não é necessária para fornecer suporte estrutural ao dente. Isso permite que o novo tecido pulpar seja administrado em uma matriz de scaffold tridimensional macia, como um polímero de hidrogel. (ELISSEEF et al., 2005; MURRAY et al, 2007).

Os hidrogéis são scaffolds injetáveis que podem ser aplicados por meio de seringa. Eles têm o potencial de ser não invasivos e fáceis de aplicar nos sistemas de canais radiculares. Além disso, possuem propriedades físicas semelhantes às do tecido vivo, devido ao seu alto teor de água, consistência macia e elástica, e baixa tensão interfacial com a água ou fluidos biológicos. Em teoria, o hidrogel pode

promover a regeneração pulpar, fornecendo um substrato para a proliferação e diferenciação celular em uma estrutura tecidual organizada. (MURRAY et al, 2007).

No passado, houve problemas relacionados ao uso de hidrogéis, incluindo um controle limitado na formação e desenvolvimento do tecido. No entanto, avanços na formulação melhoraram sua capacidade de sustentar a sobrevivência celular. Apesar desses avanços, os hidrogéis ainda estão em estágios iniciais de pesquisa, e esse tipo de sistema de aplicação, embora promissor, ainda não foi comprovado in vivo. Para tornar os hidrogéis mais práticos, é necessário torná-los fotopolimerizáveis ou autoendurecíveis, de modo que possam formar estruturas rígidas assim que forem implantados nos tecidos locais (MURRAY et al, 2007).

Torabinejad et al. (2011), relatou a aplicação clínica de um caso de um menino de 11 anos que se queixava de sensibilidade durante a mastigação em um segundo pré-molar maxilar. Esse dente havia sido acidentalmente avulsionado e reimplantado imediatamente no mês anterior à consulta. O diagnóstico dentário revelou necrose pulpar e periodontite apical aguda, com a raiz imatura e o ápice aberto.

Após o cálculo do CT (comprimento de trabalho), o canal foi seco com cones de papel e irrigado com cerca de 10 ml de solução de hipoclorito de sódio a 5,25%. Em seguida, uma pasta tri-antibiótica foi preparada com proporções iguais de ciprofloxacina, metronidazol e minociclina e aplicada no canal. Após esse procedimento, a cavidade de acesso foi selada com material provisório.

O paciente retornou à consulta 22 dias depois, sem apresentar sintomas no dente tratado. Uma amostra de 20 ml de sangue foi coletada do braço do paciente para a preparação de plasma rico em plaquetas (PRP), utilizando um dispositivo da Harvest Technologies Corp. A pasta tri-antibiótica foi removida do canal com solução salina esterilizada e, após a secagem do canal, a solução de PRP foi injetada no espaço do canal até o nível da junção amelocementária, sendo aguardados 5 minutos para permitir a coagulação. Em seguida, o MTA cinza foi diretamente colocado sobre o coágulo e uma restauração em amalgama foi realizada.

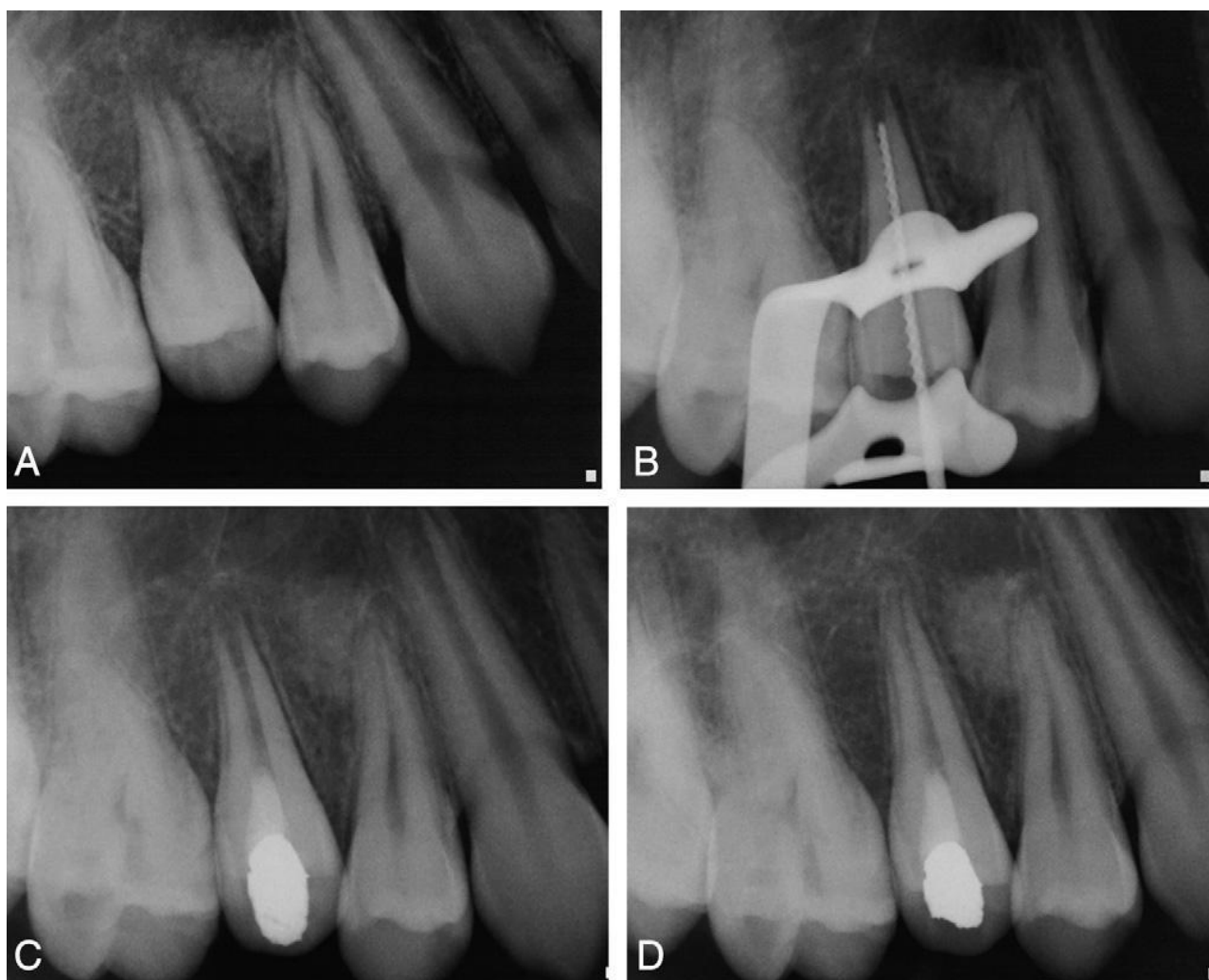


Figura 20 - (A) Radiografia pré operatória. (B) Determinação do comprimento de trabalho. (C) Restauração definitiva do dente . (D) Reavaliação 6 meses após tratamento. caso clinico citado por TORABINEJAD et al (2011)

Em outro estudo, TORABINEJAD et al. (2014), utilizou o plasma rico em plaquetas como andaime em um grupo experimental e a técnica do coágulo sanguíneo em um grupo controle, como resultado observou-se que em ambos Os grupos houve crescimento tecidual para dentro do canal radicular.

JADHAV, SHAH E LOGANI (2013) realizaram um estudo comparando o processo de revascularização com e sem plasma rico em plaquetas (PRP). Foram selecionados três pacientes com incisivos imaturos não vitais, com lesão periapical e periodontite apical. Após acesso, foi realizado preparo químico-mecânico e medicação intracanal com a pasta tri-antibiótica, e de forma aleatória, a revascularização com e sem PRP foi induzida. Os casos foram acompanhados clinicamente e radiograficamente aos seis e doze meses, com prognóstico favorável, apresentando

em todos os casos dentes resolução completa da dor, inchaço e cura das lesões periapicais come boa cicatrização. Estes casos mostram que a utilização do PRP auxilia na estabilização do coágulo, melhora a angiogênese, podendo acelerar o processo biológico de cicatrização na revascularização.

4.3.4 Impressão pulpar tridimensional

A abordagem final para a criação de tecido pulpar de reposição pode envolver a técnica de impressão tridimensional de células. Essa técnica utiliza um dispositivo semelhante a uma impressora jato de tinta para depositar camadas de células em suspensão em um hidrogel, a fim de recriar a estrutura pulpar. (SUN et al. (2010) e MURRAY et al. (2007)

A técnica de impressão tridimensional de células permite posicionar as células com precisão, e esse método tem o potencial de criar construções de tecido que imitam os aspectos naturais da estrutura pulpar. Através dessa abordagem, é possível desenvolver uma matriz tridimensional que promova o crescimento celular e a diferenciação, resultando na formação de um novo tecido pulpar funcional. (SUN et al. (2010) e MURRAY et al. (2007)

Essa técnica inovadora representa um avanço significativo na área da engenharia de tecidos dentários, pois permite a criação de estruturas complexas que se assemelham à anatomia e função do tecido pulpar natural. Embora ainda seja um campo de pesquisa em desenvolvimento, a impressão tridimensional de células oferece perspectivas promissoras para a regeneração e substituição de tecido pulpar danificado ou perdido. (SUN et al. (2010) e MURRAY et al. (2007)

Uma abordagem ideal para a construção de tecidos consiste no posicionamento estratégico das células. Nesse sentido, as células odontoblásticas são colocadas ao redor da periferia para a manutenção e reparação da dentina, enquanto os fibroblastos são posicionados no núcleo pulpar para suportar uma rede de células vasculares e nervosas. (SUN et al. (2010) e MURRAY et al. (2007)

No entanto, a utilização dessa técnica tridimensional apresenta uma desvantagem significativa: é necessário um cuidadoso alinhamento do tecido pulpar, levando em consideração sua assimetria apical e coronal, durante a inserção nos canais radiculares devidamente limpos e conformados. Além disso, é fundamental realizar extensas pesquisas para comprovar a capacidade dessa técnica de

impressão em criar tecidos funcionais in vivo. (SUN et al. (2010) e MURRAY et al. (2007)

Embora os estudos tenham mostrado resultados promissores, é necessário um aprofundamento maior nesse campo para compreender completamente a viabilidade e eficácia dessa abordagem. As pesquisas atuais, conduzidas por Sun et al. (2010) e Murray et al. (2007), são etapas importantes para o avanço dessa técnica e para a eventual aplicação clínica bem-sucedida da impressão tridimensional de tecidos pulpaes.

5 DISCUSSÃO

A fase de desenvolvimento dentário é complexo e demorado. Após a erupção, um dente permanente pode levar de três a cinco anos para completar seu desenvolvimento radicular e a maturação da raiz. No entanto, se ocorrerem danos pulpares irreversíveis durante esse período, devido a traumas, infecções ou anomalias dentárias, o desenvolvimento dentário normal será afetado. Isso pode resultar em uma rizogênese incompleta ou na perda prematura do dente (DIÓGENES et al., 2013; CHEN et al., 2015).

No momento em que a polpa de um elemento dentário permanente imaturo é lesionada de forma irreversível por infecção ou trauma, pode ocorrer interrupção na deposição de dentina e na maturação da raiz. Isso deixa o ápice aberto e as paredes dentárias finas, o que aumenta o risco de fraturas. O tratamento endodôntico desses dentes permanentes imaturos e necróticos representa um grande desafio para os endodontistas, pois a realização de uma obturação tridimensional satisfatória é frequentemente difícil, resultando em um prognóstico desfavorável (LAWAS, 2013)

Uma abordagem tradicional para tratar desse tipo de situação é a apicificação. A apicificação envolve a criação de uma barreira calcificada no ápice radicular por meio de múltiplas aplicações de hidróxido de cálcio, com o objetivo de melhorar o prognóstico para um possível tratamento endodôntico posterior. Embora esse procedimento apresente taxas de sucesso significativas, ele requer várias visitas ao consultório odontológico e um longo período de tratamento, o que aumenta o risco de fratura radicular. (ALCALD et al., 2014).

Nesse contexto, surgiram outras abordagens endodônticas conhecidas como "endodontia regenerativa", "revascularização da polpa" ou "revitalização". Essas técnicas proporcionam a oportunidade de estimular o desenvolvimento contínuo da raiz e promover seu crescimento, reduzindo a fragilidade e minimizando o risco de fraturas.(HADDAD, 2019).

Segundo Passos (2017), para alcançar uma regeneração bem-sucedida, é necessário que o canal seja previamente desinfetado, seja fornecida uma matriz na qual novos tecidos possam se desenvolver e que haja um selamento coronário resistente e eficaz.

A regeneração pulpar requer preparo mecânico cauteloso devido às finas paredes dentinárias. Portanto, o uso de substâncias irrigadoras e medicação

intracanal é de extrema importância (ALCALDE et al., 2014). Onde desempenham um papel crucial na desinfecção inicial, com um efeito bactericida, ao mesmo tempo que minimizam o efeito citotóxico sobre células estaminais e fibroblastos, garantindo sua sobrevivência e capacidade de proliferação (NAMOUR; THEYS, 2014).

O hipoclorito de sódio é a substância química mais aceita mundialmente, sendo também utilizado o glutonato de clirexidina. No tratamento de regeneração pulpar, a concentração de hipoclorito de sódio varia de 2,5% a 6%. Além das soluções irrigadoras, o uso de soluções quelantes, como o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), é indispensável (ALCALDE et al., 2014).

Estudos têm mostrado que tanto o hipoclorito de sódio quanto a clorexidina apresentam efeitos citotóxicos que interferem negativamente na adesão de células-tronco às paredes dentinárias. No entanto, esse efeito pode ser reduzido com o uso de tiosulfato de cálcio e uma irrigação final abundante com solução fisiológica, proporcionando um efeito neutralizador (ALCALDE et al., 2014).

A obtenção de um ambiente desinfetado antes da colonização celular é crucial para o sucesso da regeneração pulpar. Após a irrigação do canal radicular, é importante secá-lo com cones de papel absorventes e selecionar a medicação intracanal adequada (ALBUQUERQUE et al., 2014).

PAT (pasta triantibiótica) composta por 400 mg de metronidazol, 250 mg de ciprofloxacina e 50 mg de minociclina, é considerada o padrão-ouro como medicação intracanal na revascularização. Para obter uma consistência cremosa, utiliza-se o propilenoglicol como veículo (ALCALDE et al., 2014).

Em um estudo realizado por Nagata et al. (2014) em dentes imaturos, comparou-se o uso da pasta "tri-antibiótica" e minociclina com a utilização de hidróxido de cálcio e gel de clorexidina a 2% como medicação intracanal durante o tratamento de revascularização pulpar. Os resultados mostraram que ambos os grupos obtiveram fechamento apical e aumento no comprimento radicular semelhantes. No entanto, foi observada a desvantagem do uso da pasta "tri-antibiótica" devido ao escurecimento do dente.

A pasta triantibiótica (PAT) é considerada o padrão-ouro como medicação intracanal na revascularização. Ela é composta por 400 mg de metronidazol, 250 mg de ciprofloxacina e 50 mg de minociclina, com propilenoglicol como veículo para obter uma consistência cremosa. (ALCALDE et al., 2014).

Na busca de diminuir essas desvantagens, vários estudos vem sido realizados, onde houve a proposta da substituição da minociclina por cefaclor ou fosfomicina, e a vedação dos túbulos dentinários da câmara pulpar com resina flow, evitando contato direto da pasta com as paredes de dentina. Além da diminuição da permanência da pasta no interior do canal, onde Hoshino et al. (1996) mostrou em um estudo in vitro que a pasta era capaz de sanificar o canal em 24 horas (HOSHINO et al., 1996; KIM *et al.*, 2010; REYNOLDS, JOHNSON e COHENCA, 2009; TROPE, 2010).

6 CONCLUSÃO

A revascularização pulpar demonstra uma elevada taxa de resolução dos sinais e sintomas da patologia periapical, permitindo a continuidade do desenvolvimento radicular e, em alguns casos, a restauração da vitalidade pulpar. É essencial estabelecer um protocolo claro para a adoção rotineira dessa técnica na prática odontológica. Além disso, critérios clínicos e radiográficos rigorosos devem ser estabelecidos para avaliar as possibilidades de prognóstico favorável. Apesar das vantagens demonstradas, é imprescindível realizar mais estudos clínicos e acompanhar os pacientes a longo prazo para aprimorar a técnica. É necessário também conduzir estudos clínicos com amostras amplas para identificar os fatores determinantes da revascularização, o tecido formado e o prognóstico a longo prazo.

7 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Maria Tereza Pedrosa, *et al.* **Pulp revascularization: an alternative treatment to the apexification of immature teeth.** Revista Gaúcha de Odontologia, v.62, n. 4, p. 401-410, 2014

ALBUQUERQUE. M. T. P. (2012). **Protocolos de revascularização pulpar.** Monografia especialização de endodontia. Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

ALCALDE, Murilo Priori *et al.* **Revascularização pulpar: considerações técnicas e implicações clínicas.** SALUSVITA, Bauru, v. 33, n. 3, p. 415-432, 2014.

ALRAHABI MK, Ali MM. **Root canal revascularization, the beginning of a new era in endodontics.** Saudi Med J 2014; 35:429-34

ALVES, D.J.P.; LIMA, G.A. de; LINS, C.C. dos S.A. **Conduta Clínica dos Cirurgiões-Dentistas do Sertão Pernambucano no Tratamento de Dentes com Ápice Incompleto.** International Journal of Dentistry, Recife, v. 8, n. 1, p. 16-19, jan./mar., 2009.

ARAÚJO, S. P. R., Silva, L. B., Santos Neto, A. P., Arruda, J. A. A., Alvares, P. R., Sobral, A. P. V., *et al.* (2017). **Pulp revascularization: a literature:review.** The open dentistry journal, 10, 48-00.

BANSAL, R.; BANSAL, R. **Regenerative endodontics: A state of the art.** Indian Journal of Dental Research, v.22, n. 1, p. 122-131, January-March, 2011

BEZERRA, *et al.* **apicificação em dentes com rizogênese incompleta: um relato de experiência.** 2022. Revista E-scientia, Belo Horizonte, 2022.

BOROJEVIC, R. **Terapias Celulares e Bioengenharia terapias.** Gazeta Médica da Bahia, v.78, n. 1, p.42-46, 2008.

BRAKS, Igor Vieira, **procedimentos de regeneração pulpar, avaliação longitudinal imune**, Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade federal de Minas Gerais, Belo horizonte, 2018.

CHEN, Y.P.; JOVANI-SANCHO, M.; SHETH, C. C. **Is revascularization of immature permanent teeth an effective and reproducible technique?** Dental Traumatology, 31(6), pp. 429–436, 2015.

Christine, M. *et al.* (2013). **Regenerative Endodontics. Endodontics: Colleagues for Excellence**, pp. 1-8.

CUNHA, Nadja Avelar, (2016). **regeneração pulpar pós-trauma: relato de caso clínico**. Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação. Faculdade de Odontologia Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte.

DIÓGENES, A. *et al.* **An update on clinical regenerative endodontics**. Endod Topics, Oxford, v. 28, n 1, p. 2-23, 2013.

DOTTO, S.R.: TRAVASSOS, R.M.C. SANTOS, R.: DOS SANTOS, K.S.A: MEIO, W.R.A. **Tratamento endodôntico em dente permanente com necrose pulpar e ápice incompleto** - Relato de caso. Revista de Endodontia Pesquisa e Ensino On Line. Ano 2, n.3, Janeiro/Junho, 2006.

DUDEJA, P. G. *et al.* **Pulp revascularization- it's your future whether you know it or not?** Journal of Clinical and Diagnostic Research's, v. 9, n. 4, p. 1-4, 2015.

ELISSEEFF, J.; PULEO, C.; YANG, F.; SHARMA, B. **Advances in skeletal tissue engineering with hydrogels**. Orthodontics & Craniofacial Research, v.8, n.3, p. 150-161, August, 2005.

ESPIRITO, Tathiana Lopes. **Protocolo terapêutico para dentes com rizogênese incompleta**. 2013. 31 f. Monografia (Especialização em Endodontia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Unicamp, 2013.

FERNANDES, *et al.* (2017). **Endodontic regeneration in permanent tooth young carrier necrosis of the pulp and the formation of roots incomplete:**

case report.. Curso de Odontologia da Universidade Brasil,15600-000 Fernandópolis - SP, Brasil.

FERREIRA, IS. **Revascularização Pulpar de Incisivo Central Permanente Imaturo com Abscesso Apical Crônico**: Relato de Caso Clínico. Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão como pre-requisito para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

FERREIRA, M.M.; ALBUQUERQUE, B.; PAULO, S.; GINJEIRA, A.; CAPELAS, J.A. **Glossário de Termos Endodônticos Parte | - A a F**. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, v.48, n.4, p.247-255, 2007.

FERREIRA, R. *et al.* **Endodontic treatment in nonvital young permanent teeth with incomplete root formation**: apexification. Revista da Faculdade de Odontologia-UPF, v. 7, n. 1, p. 29-32, 2002.

FRIEDLANDER, L.T.; CULLINAN, M.P.; LOVE, M. **Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification**. International Endodontic Journal, v.42, p.955-962, 2009.

GARCIA-GODOY, F.; MURRAY, P.E. **Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth**. Dent Traumatol, 2012, v. 28, p. 33-41.

GAWTHAMAN, M.; VINODH, S.; MATHIAN, V.M.; VIJAYARAGHAVAN, R.; KARUNAKARAN, R. **Apexification with calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate**: Report of two cases. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, v.5,n.2, p. 131-134, Jul, 2013.

GOLDBERG, M.; Njeh, A.; Uzunoglu, E. **Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration?** Mediat. Inflamm. 2015, 2015, 347649. [CrossRef] [PubMed]

GRÜNDLING, G. S. L. *et al.* **Apexification in a tooth with crown-radicular fracture - a case report**. RFO. v. 15, n. 1, p. 77-82, 2010.

GUPTA, P. *et al.* (2015). **Regenerative endodontics**: an evidence based review. *Journal of Contemporary Medicine and Dentistry*, 3(1), pp. 12-19.

GUPTA, S., SHARMA, A., & DANG, N. (1999). **Apical bridging in association with regular root formation following single-visit apexification**: a case report. *Quintessence International* (Berlin, Germany : 1985), 30(8), 560–562. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10635270>

HADDAD, T. **Revascularização Pulpar**: revisão de literatura. 2019. 46 f. Monografia(Especialização em Endodontia) – Centro Universitário de Lavras UNILAVRAS, Lavras, 2019.

HARGREAVES, K.M. *et al.* (2013). **Treatment options**: biological basis of regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, 39 (3), pp. 30-43.

HARGREAVES, K.M.; GEISLER, T.; HENRY, M.; WANG, Y. **Regeneration Potential of the Young Permanent Tooth: What Does the Future Hold?** *Journal of Endodontics*, v.34, n.75, p. s51-s56, July, 2008..

HEASMAN, P.; McCRACKEN, G. **Harty's dental dictionary**. 3rd Ed.London: Elsevier,2007. 336p.

HOSHINO, E.; KURIHARA-ANDO, N.; SATO, I.; UEMATSU, H.; SATO, M.; KOTA,K.; IWAKU, M. **In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazol and minocycline**. *International Endodontic Journal*, v.29, n.2, p. 125-130, March, 1996.

HUANG GT. (2009) **Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress**. *Regen med* 2009; 4(5): 697-707

IWAYA, S., IKAWA, M. e KUBOTA, M. (2011). **Revascularization of an immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation**. *Dental Traumatology*, 27(1), pp. 55-58.

JADHAV, G.; SHAH, N.; LOGANI, A. **Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, mature maxillary anterior teeth**

supplemented with or without platelet rich plasma: A case series. Journal of Conservative Dentistry, v. 16, n.6, p.568-571, November-December, 2013.

JAKOVLJEVIC, A.; NIKOLIC, N.; JAC´IMOVIĆ, J.; PAVLOVIC, O.; MILICIC, B.; BELJIC-IVANOVIC, K.; MILETIC, M.; ANDRIC, M.; MILASIN, J. **Prevalence of Apical Periodontitis and Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment in General Adult Population:** An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Cross-sectional Studies Published between 2012 and 2020. J. Endod. 2020, 46, 1371–1386.e8. [CrossRef]

KIM, J.H.; KIM, Y.; SHIN, S.J.; PARK, J.; JUNG, I. **Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy:** a case report. Journal of Endodontics, v.36, p. 1086-1091, 2010.

KIM, S. G. et al. **Regenerative Endodontics:** a comprehensive review. International Endodontic Journal., Austrália, v. 51, n. 12, p 1367-1388, dez. 2018.

KIM, S. G., ZHENG, Y., ZHOU, J., CHEN, M., EMBREE, M. C., SONG, K., ...MAO, J. J. (2013). **Dentin and dental pulp regeneration by the patient's endogenous cells.** Endodontic Topics, 28 (1), 106-117. doi: 10. 111 1/etp. 12037

KOLYA, C.L; CASTANHO, F.L. **Células-tronco e a odontologia.** ConScientia e Saúde, São Paulo, v.6, n. 1, p. 165-171, 2007.

Kratunova, E., & SILVA, D. (2018). **Pulp therapy for primary and immature permanent teeth:** an overview. General dentistry, 66(6), 30-38.

KUMAR, H.; KAVITHA, J.; JAYAPRADA,J.; SHETTY, S.R. **Regenerative endodontics,** Indian Journal of Dental Advancements, v.2, n.2, p.2013-209, April-June, 2010.

LAW AS. **Considerations for Regeneration Procedures.** Pediatric Dentistry, 2013.

LI, J.; PARADA, C.; CHAI, Y. **Cellular and molecular mechanisms of tooth root development**. The Company of Biologists, v. 144, n. 3, p. 374-384, 2017

LOVELANCE TW, HENRY MA, HARGREAVES KM, DIOGENES A. **Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure**. J Endod 2011; 37:133-38.

Machado, S. I. B., Gomes, v. M., Vasques, A. M. V., Ribeiro, A. P. r., Santos, S. A. M., Mendes, B. c. et al. (ZUZI). Biomateriais usados na revascularização pulpar: revisão de literatura. Research, Society and Development, 10(), e55410112017-e55410112017

MARQUES, Rodrigo Fonseca. **revitalização pulpar**: uma alternativa de terapêutica endodôntica para dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar - revisão de literatura. 2018. monografia universidade federal do pará instituto de ciências da saúde- faculdade de odontologia. V7, n 34.

MORO, E. P.; KOZLOWSKI JUNIOR, V. A.; ALVES, F.B. T. **Apexificação com hidróxido de cálcio ou agregado trióxido mineral**: revisão sistemática. Rev Odontol.UNESP. v. 42, n. 4, p. 310-316. 2013.

MURRAY, P.E; GARCIA-GODOY, F.; HARGREAVES, K.M. **Regenerative Endodontics**: A Review of Current Status and a Call for Action. Journal of Endodontics, v.33, n.4, p. 377-390, April, 2007.

NAGATA, Juliana Yuri, et al. **Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulper vascularization**. Journal of Endodontics, v.40, n.5, p. 606-612, 2014.

NAKASHIMA, M. **Tissue Engineering in Endodontics**. Australian Endodontics Journal, v.31, n.3, p. 111-113, December, 2005b

NAMOUR, M.; THEYS, S. **Pulp revascularization of immature permanent teeth: a review of the literature and a proposal of a new clinical protocol**. The Scientific WorldJournal, 2014.

NAZZAL, H. ; DUGGAL, M.S. **Endodontia regenerativa**: Uma verdadeira mudança de paradigma ou um movimento prestes a descarrilar? Eur. Arco. Paediatr. Dent. Desligado. J. Eur. Acad. Paediatr. Dent. 2017, 18, 3–15. [Google Scholar] [CrossRef][Versão Verde]

NEHA, K.; KANSAL, R.; GARG, P.; JOSHI, R.;GARG, D.; GROVER, H. **management of immature teeth by dentin-pulp regeneration**: a recent approach. medicina oral patologia oral y cirugia bucal, v. 16, n. 7, p.e997-1004, nov, 2011.

NOSRAT, A.; SEIFI, A.; ASGARY, S. **Regenerative Endodontic Treatment (Revascularization) for Necrotic Immature Permanent Molars**: A Review and Report of Two Cases with a New Biomaterial. Journal of Endodontics, v.37, n.4, p.562-567, April, 2011.

OLIVEIRA, L. M. S. (2014). **Tratamento endodôntico de dentes permanentes com rizogênese incompleta: uma revisão da literatura**.(trabalho de conclusão de curso bacharel odontologia). Universidade tira-dentes, Aracaju.

PASSOS, C. R. **Revascularização pulpar**: 2017. 15 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

PEREIRA, Ana Carolina Cambuí. **Tratamento endodôntico em dentes com rizogênese incompleta**. 2015. 29f1s. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

PINHEIRO, J.C.; SILVA, L.A.M.; SILVA, G.G; GONÇALVES, G.C.; ALMEIDA, D.R.M.F.; LEITE, R.B. **A importância da anatomia dentária para a odontologia: revisão de literatura**. Revista Pró-UniverSUS, v. 11, n. 1, p. 98-102, 2020.

RAFTER, M. **Apexification**: a review. Journal of Dental Traumatology, v.21, n. 1, p. 1-8, February, 2005.

RESENDE, B. G.; ROCHA, C. J. M. **Treatment of non-vital immature traumatized tooth:** case report. *Jornal Brasileiro de Odontopediatria e Odontologia do Bebê*, v. 32, n. 6, p. 287-291, 2003.

RESENDE, E. F. **Regeneração pulpar como alternativa para tratamento endodôntico em dentes permanentes imaturos** - revisão de literatura. Belo Horizonte (MG), 2016.48 t. Monografia (Curso de Pós-Graduação em Endodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais

REYNOLDS, K.; JOHNSON, J.D.; COHENCA, N. **Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspids using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration:** a case report. *International Endodontic Journal*, v.42, n. 1, p.84-92, January, 2009.

SEIBEL, M. V.; SOARES, G. R.; LIMONGI, O. **Healing process after root canal therapy in immature human teeth:** bibliographical review. *RSBO: Revista Sul Brasileira de Odontologia*, v. 3, n. 2, p. 37-43, 2006.

SHABAHANG, S. **Treatment options:** apexogenesis and apexification. *Pediatr Dent, Chicago*, v.35, n. 2, p. 125-128, Mar. /Apr. 2013.

SHAH, N.; LOGANI, A.; BHASKAR, U.; AGGARWAL, V.; **Efficacy of Revascularization to Induce Apexification/Apexogenesis in Infected, Nonvital, Immature Teeth: A Pilot Clinical Study.** *JOE: Journal of Endodontics, USA*, v. 34, n. 8, p. 919-925, aug. 2008.

SILVA, Í.C.B; ANDRADE, F.B.C.D; SANTOS, D.B.N; AZEVEDO, D.C; FALCÃO, A.C.S.L.A. **Desenvolvimento do sistema estomatognático durante a vida intrauterina – revisão de literatura.** *Rev. Odontol. Univ*, v.31, n.1, p. 47- 56, 2019.

SILVA, Maria Larisse Cabral; SAMPAIO, Ana Beatriz Hermínia Ribeiro Ducati de; VASCONCELOS, Eliane Maria Gonçalves Moreira de; LEONARDI, Mario Francisco de Pasquali; RAMALHO, Cicero Lucas Gomes. **Regeneração Pulpar: Uma nova opção terapêutica em dentes definitivos imaturos.** *Id on Line Rev. Psic.*, Fevereiro/2023, vol.17, n.65, p. 1-17, ISSN: 1981-1179.

Silva, N. A., Lima, A. A., Pereira, P. L. R., Bueno, C. S. P., Oliveira, D. P., Silva, L. C, et al. (2022). **Tecnica inovadora para tratamento de dente permanente imaturo-Revascularização pulpar**. Research. Society and Development. 11(2). 1-10

SILVA, R. V.; SILVEIRA, F. F.; NUNES, E. **Apexification in Non-Vital Teeth with Immature Roots: Report of Two Cases**. Iranian endodontic journal, v. 10, n. 1, p. 79-81, 2015.

SIMON, S. R. *et al.* (2011). **Dentin-pulp complex regeneration: from lab to clinic**. Advances in Dental Research, 23(3), pp. 340-345.

SMITH, A.J. **Vitality of the Dentin-Pulp Complex in Health and Disease: Growth Factors as Key Mediators**. Journal of Dental Education, v.67, n.6, p. 678-689, June, 2003.

SOARES, Gabriela. **Tratamento endodôntico em dentes com rizogênese incompleta**. 2003. 35 f. Monografia (Graduação em Odontologia) - Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, 2003.

SOARES, J. A., LINS, F. F., NAGATA, J. Y., GOMES, A. B. P. F., ZAIA, A. A., FERRAZ, C. C. R. *et al.* (2013). **Pulp revascularization after root canal decontamination with calcium hydroxide and 2% chlorhexidine gel**. Journal of endodontics, 39(3).417-420.

SOUSA, Joana Filipa Marques, **Regeneração endodôntica em dentes permanentes jovens -Revascularização por Coágulo sanguíneo**. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

SUN, H.; JIN, T.; YU, Q.; CHEN, F. **Biological approaches toward dental pulp regeneration by tissue engineering**. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, v.5, n.4, p.E1-E16, April, 2011.

TAVARES, Sandro. *et al.* **Effect of Different Root Canal Irrigant Solutions on the Release of Dentin-Growth Factors: A Systematic Review and MetaAnalysis**. Materials (Basel, Switzerland), vol. 14, n.19, 2021

TIBÚRCIO-MACHADO, C.S.; MICHELON, C.; ZANATTA, F.B.; GOMES, M.S.; MARIN, J.A.; BIER, C.A. **The global prevalence of apical periodontitis: A systematic review and meta-analysis.** Int. Endod. J. 2020, 54, 712–735. [CrossRef]

TOLEDO, R. *et al.* **Hidróxido de cálcio e iodofórmio no tratamento endodôntico de dentes com rizogênese incompleta.** Int J Dent., Recife, v.9, n. 1, p. 28-37, jan./mar,2010

TORABINEJAD M, Turman M. **Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report.** J. Endod. Jun 2011; 37(6):743.

TORABINEJAD, M.; FARAS, H.; CORR, R.; WRIGHT, K.R.; SHABAHANG, S. **Histologic Examinations of Teeth Treated with 2 Scaffolds: A Pilot Animal Investigation.** Journal of Endodontics, v.40, n. 4, p. 515-520, April, 2014.

TORRES, João Carlos Moreira.; técnicas de regeneração pulpar. Universais Fernando pessoa. Faculdade de ciências da saúde. Porto, 2011.

TROPE, M. **Treatment of immature Tooth with Non-vital pulp and paical periodontitis.**Dental Clinics of North America, v.54, n.2, p.313-324, April, 2010.

TUZLAKOGLU, K.; BOLGEN, N.; SALGADO, A.J.; GOMES, M.E.; PISKIN, E.; REIS,R.L. **Nano and micro-fiber combined scaffolds: A new architecture for bone tissue engineering,** Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v.16, p. 1099-1104, 2005.

VALE, M. S.; SILVA, P. M. F. **Endodontic conduct post trauma in teeth with incomplete root formation.** Revista de Odontologia UNESP, v. 40, n. 1, p. 47-52, 2011.

VALE, M.S. do; SILVA, P.M.F. da. **Conduta endodôntica pós-trauma em dente com rizogênese incompleta.** Rev. Odontol UNESP, Araraquara, v. 40, n. 1, p. 47-52, jan./fev, 2011

WATERHOUSE, P.S.; WHITWORTH, J.M.; CAMP, J.H.; FUKS, A.B. **Endodontia em Odontopediatria: Tratamento Endodôntico na Dentição Decídua**

e Permanente Jovem. In: COHEN, S.; HARGREAVES, K.M. Caminhos da Polpa. 10° Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 928 p. Capítulo 23, p.731-775.

WIGLER, R.; KAUFMAN, A.Y.; LIN, S.; STEINBOCK, N.; HAZAN-MOLINA, H.; TORNECK, C.D. **Revascularization**: A Treatment for Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Incomplete Root Development. Journal of Endodontics, v.39, n.3, p.319-326, March, 2013.

WINDLEY, W. *et al.* **Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste**. Journal of Endodontics, v. 31, n. 6, p. 439-443, 2005.

Xie Z, Shen Z, Zhan P, Yang J, Huang Q, Huang S, Chen L, Lin Z. **Functional Dental Pulp Regeneration**: Basic Research and Clinical Translation. Int J Mol Sci. 2021 Aug 20;22(16):8991. doi: 10.3390/ijms22168991. PMID: 34445703; PMCID: PMC8396610.