

Terapia regenerativa em dente com rizogênese incompleta após traumatismo dentário do dente 21: relato de caso clínico

Regenerative therapy in teeth with incomplete root formation after dental trauma to tooth 21: a case report

Terapia regenerativa en dientes con formación radicular incompleta después de trauma dental en el diente 21: reporte de un caso

Recebido: 10/04/2022 | Revisado: 18/04/2022 | Aceito: 13/05/2022 | Publicado: 17/05/2022

Hebertt Gonzaga dos Santos Chaves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8611-3070>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: heberttchaves_@hotmail.com

Lara Mariani Lima de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9416-4211>
Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil
E-mail: laralimasouza3@gmail.com

Isabella Figueiredo Assis Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9891-5935>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: macedo.i@hotmail.com

Caroline Andrade Maia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0751-5053>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: carolineandrademaia@hotmail.com

Barbara Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8737-021X>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: barbaraafg.m@gmail.com

Isabella da Costa Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5477-5942>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: isabella.cosfer@gmail.com

Gabriele Andrade Maia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1604-3449>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: gabriele.am120@gmail.com

Gabriela da Costa Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5184-6415>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: gabriela.cosfer77@gmail.com

Victor José de Lima Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2510-6461>
Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil
E-mail: drvictorjlima@gmail.com

Bruna de Athayde Casadei

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-2541>
Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil
E-mail: casadeibruna@gmail.com

Resumo

O tratamento endodôntico tem por objetivo prevenir ou tratar alterações periapicais decorrentes de injúrias pulpares. Em dentes permanentes imaturos o tratamento apresenta algumas peculiaridades. Dentre as modalidades de tratamento utilizados nesses casos está a terapia regenerativa. Esta é uma opção para o tratamento de dentes necrosados com ápice aberto, sendo uma alternativa à apicificação que é realizada mundialmente com grande sucesso, porém não permite o término do desenvolvimento dental deixando muitas vezes as paredes frágeis e finas, susceptíveis a fraturas e conseqüente perda do elemento dental. Além disso a necessita de várias sessões para trocas periódicas de hidróxido de cálcio; tendo maior risco de nova contaminação no interior do canal radicular. A colaboração do paciente pode se tornar um fator negativo pelas sucessivas consultas necessárias. Com a evolução da

ciência e novas pesquisas realizadas, a terapia regenerativa pode ser uma substituição vantajosa à apicificação, pois é mais rápida e com resultados promissores, sendo, porém, necessários ainda mais estudos para o aprimoramento da técnica, elaboração de um protocolo definitivo, bem como estudos dos resultados alcançados a longo prazo. Este trabalho se destina a apresentação de um caso clínico de terapia regenerativa de um dente necrosado e ápice aberto com diagnóstico de necrose pulpar de um incisivo central superior esquerdo de uma criança de 8 anos após trauma progressivo.

Palavras-chave: Endodontia regenerativa; Traumatismos dentários; Necrose da polpa dentária; Odontopediatria.

Abstract

Endodontic treatment aims to prevent or treat periapical changes resulting from pulp injuries. In immature permanent teeth the treatment has some peculiarities. Among the treatment modalities used in these cases is regenerative therapy. This is an option for the treatment of necrotic teeth with open apex, being an alternative to apexification that is performed worldwide with great success, but does not allow the end of tooth development, often leaving the walls fragile and thin, susceptible to fractures and consequent loss. of the dental element. In addition, she needs several sessions for periodic exchanges of calcium hydroxide; having a greater risk of new contamination inside the root canal. Patient collaboration can become a negative factor due to the successive necessary consultations. With the evolution of science and new research carried out, regenerative therapy can be an advantageous replacement for apexification, as it is faster and with promising results, however, further studies are needed to improve the technique, develop a definitive protocol, as well as studies of the results achieved in the long term. This paper is intended to present a clinical case of regenerative therapy of a necrotic tooth and open apex with a diagnosis of pulp necrosis of an maxillary left central incisor of an 8-year-old child after previous trauma.

Keywords: Regenerative endodontics; Tooth injuries; Dental pulp necrosis; Pediatric dentistry.

Resumen

El tratamiento endodóntico tiene como objetivo prevenir o tratar los cambios periapicales resultantes de las lesiones pulpares. En dientes permanentes inmaduros el tratamiento tiene algunas peculiaridades. Entre las modalidades de tratamiento utilizadas en estos casos se encuentra la terapia regenerativa. Esta es una opción para el tratamiento de dientes necróticos con ápice abierto, siendo una alternativa a la apexificación que se realiza a nivel mundial con gran éxito, pero que no permite terminar el desarrollo dentario, dejando muchas veces las paredes frágiles y delgadas, susceptibles a fracturas y consecuentes pérdida del elemento dentario. Además, necesita varias sesiones de intercambio periódico de hidróxido de calcio; teniendo un mayor riesgo de nueva contaminación dentro del conducto radicular. La colaboración del paciente puede convertirse en un factor negativo debido a las sucesivas consultas necesarias. Con la evolución de la ciencia y las nuevas investigaciones realizadas, la terapia regenerativa puede ser un reemplazo ventajoso de la apexificación, ya que es más rápida y con resultados prometedores, sin embargo, se necesitan más estudios para mejorar la técnica, desarrollar un protocolo definitivo, así como estudios de los resultados obtenidos a largo plazo. El presente trabajo tiene como objetivo presentar un caso clínico de terapia regenerativa de un diente necrótico y ápice abierto con diagnóstico de necrosis pulpar de un incisivo central superior izquierdo de un niño de 8 años de edad posterior a un traumatismo previo.

Palabras clave: Endodoncia regenerativa; Traumatismos de los dientes; Necrosis de la pulpa dental; Odontología pediátrica.

1. Introdução

Frente a agressões químicas, físicas, mas principalmente microbianas, o complexo dentino-pulpar reage através de uma combinação de inflamação e produção de dentina terciária ou reacional devido aos estímulos sofridos pelos odontoblastos (Hameed et al., 2019). Quando há progressão da doença cárie ou da exposição pulpar frente a casos de trauma dentário pode ocorrer contaminação microbiana desse ambiente necessitando a intervenção endodôntica (Hargraves Net al., 2011; Bjørndal et al., 2019; Born et al., 2019, Clark, Levin, 2019; He et al., 2022; Connert et al., 2022).

O tratamento endodôntico busca a prevenção do desenvolvimento da periodontite apical ou o seu tratamento, visando à criação de condições adequadas para o reparo dos tecidos periapicais (Hargraves et al., 2011; Nageh et al., 2018; El-Tayeb et al., 2019). Especificamente nos casos de necrose pulpar, o tratamento endodôntico visa à diminuição substancial da população microbiana através de uma adequada antisepsia durante a modelagem do mesmo, para que ocorra, após a obturação, um selamento biológico prevenindo reinfecções futuras (Hargraves et al., 2011; Vieira et al., 2019; He et al., 2022).

Em dentes permanentes com a formação radicular concluída, o tratamento endodôntico envolve a extirpação do nervo ou remoção de restos necróticos através do preparo químico mecânico do canal, que alia substâncias químicas auxiliares e a instrumentação das paredes do canal, finalizando com o preenchimento por materiais obturadores (Hargraves et al., 2011; Zanini et al., 2019; Nicoloso et al., 2019). Há, porém, casos em que se faz necessário o tratamento de canal em dentes permanentes imaturos, que não completaram a formação radicular. (Bjørndal et al., 2019; Born et al., 2019).

Injúrias causadas por traumas são relativamente comuns sendo que a estimativa de adolescentes e adultos que já tiveram episódios de trauma em pelo menos um dente permanente varia de 17-50% (Born et al., 2019; Clark, Levin, 2019). A prevalência de trauma em escolares é de 47% sendo que em 8% dos casos houve danos mais severos como fratura coronária com exposição pulpar, avulsão e necrose pulpar (Born et al., 2019).

O tratamento endodôntico convencional em dentes com formação radicular incompleta apresenta uma série de desafios para sua execução (Nicoloso et al., 2019). A começar pelo grande volume do canal radicular o que dificulta a limpeza das paredes dentinárias (Stambolsky et al., 2016; Deluca et al., 2020). A determinação do comprimento de trabalho é complexa, uma vez que ainda não houve a formação completa de um forame apical e da formação das paredes laterais do canal radicular (Ravikumar et al., 2020). Há, ainda, uma dificuldade em se irrigar e obturar o canal radicular sem que haja extravasamento do irrigante ou do cimento/guta-percha para os tecidos periapicais (Nageh et al., 2022). Por fim, o prognóstico do caso depende da quantidade de estrutura radicular presente, tanto em termos de comprimento quanto de espessura das paredes do canal (Nageh et al., 2022). Quanto menor for o comprimento radicular e menor for a espessura das paredes, pior o prognóstico, uma vez que este elemento dentário será mais suscetível a fraturas longitudinais (Kahler et al., 2013; Alobaid et al., 2013; Bukhari et al., 2016; Cehreli et al., 2013; He et al., 2022); Bakhtiar et al., 2021)

A técnica de apicificação foi por anos a alternativa mais utilizada para casos de necrose pulpar em dentes com formação radicular incompleta, independentemente de apresentarem lesão periapical visível radiograficamente ou não (Bakhtiar et al., 2021). O objetivo desta intervenção era induzir a formação de uma barreira de tecido mineralizado na região apical para amparar o material obturador que seria utilizado posteriormente (Cehreli et al., 2011; Chen et al., 2014; Bukhari et al., 2016). Este protocolo utilizava trocas sucessivas de pasta de hidróxido de cálcio, normalmente a cada 45-90 dias, até que fosse confirmada clínica e, se possível, radiograficamente, a formação da barreira apical de tecido duro (Bukhari et al., 2016).

Recentemente como alternativa para a utilização de hidróxido de cálcio por longos períodos, uma variação da técnica propõe a utilização do Agregado Trióxido Mineral (MTA), em forma de tampão ou “plug” apical, diminuindo o número de consultas. Inclusive há relatos de casos conduzidos em apenas uma única sessão. Contudo nessa variação da técnica original o anteparo para o material obturador se dá através do tampão apical realizado com o MTA (Bukhari et al., 2016; Cehreli et al., 2011; Chen et al., 2014, Torabinejad et al., 2017).

Essa técnica consiste na abertura e localização do canal, sanificação com instrumentos e irrigantes para promover a desinfecção do canal, utilização de curativo de demora (hidróxido de cálcio) e, em uma segunda consulta, a confecção de um “plug” apical de MTA que servirá de anteparo para a obturação do canal (Hargraves et al., 2011; Torabinejad et al., 2017). Cabe ressaltar que o tampão apical e a obturação apenas serão conduzidos caso não haja sinais e sintomas de persistência da infecção endodôntica (xxx). Caso persista a infecção, nova sanificação do canal é realizada e colocação da medicação intracanal por mais 15 dias (Hargraves et al., 2011; Torabinejad et al., 2017; Cehreli et al., 2022)

Uma nova técnica foi proposta em 2001, como opção de tratamento para esses casos de necrose em dentes permanentes imaturos com ápice aberto, chamada de terapia regenerativa. Essa técnica baseia-se na tentativa de regeneração do tecido pulpar, apresentando uma taxa de sucesso de 75-80% (Banchs, Trope, 2004; Cehreli et al., 2013; Soares et al., 2013; Chen et al., 2014; Bukhari et al., 2016; Torabinejad et al., 2017; Caleza-Jiménez et al., 2022).

A revascularização surge então, como uma alternativa biológica, que busca, a partir de remanescentes de células-tronco presentes na papila apical, complementar a formação radicular tanto no que diz respeito ao comprimento quanto espessura das paredes radiculares, além de promover o fechamento do forame apical e o fortalecimento da estrutura dentária, melhorando o prognóstico do dente (Kahler et al., 2013; Alobaid et al., 2013; Cehreli et al., 2013; Torabinejad et al., 2017; Alipour et al., 2022; Cehreli et al., 2022).

Por isso, o objetivo desse trabalho é descrever o tratamento endodôntico utilizando a técnica de terapia regenerativa de um dente permanente jovem com ápice aberto e necrose pulpar decorrente de traumatismo dentário.

2. Metodologia

O presente estudo configura um relato de caso clínico sobre a terapia regenerativa em dente permanente jovem com rizogênese incompleta. O estudo de caso é um método de pesquisa estruturado muito utilizado em diversas áreas da saúde, que pode ser aplicado em distintas situações para contribuir com o conhecimento dos fenômenos individuais ou grupais, bem como difundir o conhecimento da técnica de procedimentos entre os profissionais (Andrade et al., 2017).

Prezando pelos aspectos legais, todas as etapas foram conduzidas em concordância com a Declaração de Helsinque e a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O participante do estudo foi incluído após assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) declarando aceitar participar do estudo e liberando o uso de sua imagem para fins acadêmicos. O relato de caso aqui descrito foi aprovado pelo Comitê de Ética e está inscrito sobre o número CAAE: 51302821.2.0000.5374 e número de parecer: 5.237.060.

3. Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, sem relatos de doenças sistêmicas ou alergias, foi encaminhado à clínica de Especialização em Endodontia da Faculdade São Leopoldo Mandic, Unidade Belo Horizonte, para tratamento endodôntico do dente 21, com presença de fístula e histórico de trauma.

Na consulta inicial, o responsável relatou que a paciente havia sofrido trauma com fratura coronária do dente 21 há cerca de mais ou menos, seis meses (Figura 1). Há duas semanas havia procurado o posto de saúde onde foi iniciado o tratamento de urgência com a abertura e a colocação de medicação intracanal e material provisório à base de óxido de zinco (Coltosol[®], Coltene, Vigodent). Na radiografia inicial, foi detectada a formação incompleta do ápice dentário do dente 21 (Figura 2).

Figura 1: Fratura coronária do dente 21



Fonte: Autores.

Figura 2: Radiografia inicial – dente 21



Fonte: Autores.

Testes de palpação, percussão e digitação apical apresentaram resultados negativos, com presença de fistula e sem mobilidade. Sendo diagnosticada a necrose pulpar. Nesta mesma consulta, para realização da terapia regenerativa foi realizada anestesia do nervo alveolar superior anterior e nasopalatino, utilizando Alphacaine 2% Lidocaína com Epinefrina 1:100.000 (Nova DFL, Rio de Janeiro, Brasil).

Após isolamento absoluto (grampo 211) e remoção do selamento, utilizando broca esférica 1014 (KG Sorensen, São Paulo, Brasil) em alta rotação sob refrigeração antes do isolamento. Foi realizado preparo químico-mecânico com limas manuais do tipo K #40 (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça) até o terço médio cervical sob utilização de Gel de clorexidina 2% (Lenza Farma - Belo Horizonte, Minas Gerais) e irrigação abundante com solução fisiológica 0,9% (Eurofarma, São Paulo, SP, Brasil). A odontometria foi realizada com base na radiografia, sendo o Comprimento de Trabalho (CT) estabelecido em 20 mm.

O preparo do canal foi realizado até o terço apical com um instrumento #80 (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça) utilizando movimentos de limagem na tentativa de tocar todas as paredes do canal radicular. O preparo químico-mecânico foi realizado utilizando limas sistema Logic #35.05 e #40.05 (Easy equipamentos odontológicos, Belo Horizonte, BH, Minas Gerais, Brasil) e agitação mecânica com EasyClean (Easy equipamentos odontológicos, Belo Horizonte, BH, Minas Gerais, Brasil).

Seguido esse procedimento e por se tratar de um dente com necrose pulpar, optou-se pela colocação de uma medicação intracanal. A medicação intracanal de escolha foi a pasta de hidróxido de cálcio (Ultracal; Ultradent Product, Inc. South Jordan, EUA) e o selamento provisório com selador temporário (Cavit, 3M ESPE, Seefeld, Alemanha) e cimento de ionômero de vidro Maxxion R® (FGM, Joinville, Santa Catarina, Brasil). Ao final da consulta nova radiografia foi realizada para avaliar o preenchimento do canal com a medicação intracanal (Figura 3).

Figura 3: Radiografia transoperatória
(MIC com Hidróxido de Cálcio)



Fonte: Autores.

Após 21 dias, o paciente retornou para nova consulta, sem sinais clínicos de infecção e sem sintomatologia (Figura 4). Foi realizada a remoção da medicação intracanal (Figura 5), anestesia com mepivacaína 3% sem vasoconstrictor (Nova DFL, Rio de Janeiro, Brasil), isolamento absoluto, uso de Gel de clorexidina a 2% e 20 mL de ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) 17% por 5 minutos.

Com um instrumento tipo K #40 foi realizada a sobreinstrumentação (2 mm além do CT) para provocar sangramento. Foi posicionado algodão estéril embebido em soro na altura da junção amelocementária por um período de 10 minutos para posicionamento e formação do coágulo. A seguir, realizou-se confecção de barreira com Agregado Trióxido Mineral (MTA) (Angelus produtos odontológicos, Londrina, Paraná, Basil) sobre o coágulo e restauração com ionômero de vidro Maxxion R® (FGM, Joinville, Santa Catarina, Brasil) e resina composta (3M BRASIL, Contagem, MG, Brasil).

Figura 4: Dente 21 sem presença de fístula, após 21 dias com medicação intracanal.



Fonte: Autores.

Figura 5: Radiografia logo após a remoção da medicação intracanal.



Fonte: Autores.

Na consulta de acompanhamento após um mês do tratamento, a responsável pela paciente relatou ausência de dor pós-operatória e de qualquer sintomatologia. Clinicamente, a região de fundo de sulco encontra-se com aspecto saudável, sem presença de fístula. Radiograficamente não é possível observar ainda o fechamento do ápice e o aumento do comprimento e da espessura.

Na radiografia de acompanhamento 6 meses após o tratamento é possível observar leve fechamento apical (Figura 6). Já na radiografia de acompanhamento de 12 meses (Figura 7) é possível observar que embora o forame apical ainda esteja aberto é possível considerar que o tratamento realizado está surtindo resultado. Paciente segue em acompanhamento clínico e radiográfico.

Figura 6: Radiografia de 6 meses de acompanhamento.



Fonte: Autores.

Figura 7: Radiografia de 12 meses de acompanhamento.



Fonte: Autores.

4. Discussão

O tratamento de dentes imaturos necrosados pode se mostrar desafiador. A técnica de apexificação com tampão apical de MTA e os procedimentos regenerativos são tratamentos indicados para tais casos. Entretanto, estudos observaram que o aumento no comprimento radicular e na espessura das paredes de dentina é significativamente maior no tratamento regenerativo (Lin et al., 2017; Caleza-Jiménez et al., 2022).

A terapia endodôntica regenerativa visa a manutenção do desenvolvimento radicular e o potencial fechamento apical em dentes imaturos com tecido pulpar necrosado. Para isto, é necessário que se estabeleça um arcabouço, capaz de suportar a integridade do tecido regenerado, contendo fatores de crescimento e células-tronco no espaço do canal radicular. (Hargreaves et al., 2008; Nagy et al., 2014; Zhou et al., 2017; Elnawam et al., 2022). Em geral, para a formação deste arcabouço, utiliza-se o próprio sangue proveniente dos tecidos perirradiculares a fim de se induzir a formação de um coágulo no interior do canal radicular imaturo (Alghofaily et al., 2022). O procedimento para a indução do sangramento é realizado através de uma sobreinstrumentação em 2mm além da abertura apical (Nagy et al., 2014), conforme foi relatado no presente trabalho.

Protocolos diversos são relatados na literatura para procedimentos de endodontia regenerativa, que inclui variabilidade em relação à instrumentação das paredes dentinárias imaturas; à substância química auxiliar utilizada; à estratégia para formação do arcabouço; e ao material utilizado para a barreira cervical (Kontakiotis et al., 2015).

Em uma sessão inicial, em que são realizados o preparo e desinfecção do canal radicular, a American Association of Endodontists (AAE) recomenda a irrigação copiosa e gentil com solução de hipoclorito de sódio em baixas concentrações (1,5-3%) (AAE, 2021). No entanto, o risco de extrusão apical da substância química auxiliar é uma preocupação constante na prática clínica endodôntica, principalmente em se tratando de dentes com ápices incompletamente formados. A relação risco-benefício para uma desinfecção adequada com a menor toxicidade possível deve ser analisada. Tanto soluções de hipoclorito de sódio, quanto a clorexidina demonstram efeitos citotóxicos, dependentes do tempo e concentração, sobre células-tronco em

testes *in vitro* (Gomes et al., 2013; Widbiller et al., 2019; Sismanoglu et al., 2021), o que, em geral, fornece uma perspectiva limitada do que seria a realidade clínica (Hosseinpour et al., 2022).

No estudo de Mollashahi et al. (2016), a clorexidina 2% apresentou menor efeito citotóxico que os irrigantes testados. Além disso, de acordo com Galler et al. (2015), a clorexidina antes do condicionamento com EDTA pode potencializar a liberação de moléculas bioativas da dentina, enquanto o hipoclorito de sódio teria efeito contrário. Considerando-se estas informações, e pelo alto risco de extrusão apical da substância auxiliar, optou-se pela utilização da clorexidina 2% em gel no presente relato. Outros trabalhos (Soares et al., 2013; Brogni et al., 2021) também relataram a utilização de clorexidina 2% em procedimento regenerativo.

Para a medicação intracanal, que permanece no espaço pulpar pelo período de uma a quatro semanas, a recomendação é que se utilize pasta à base de hidróxido de cálcio, ou pasta bi ou tri-antibiótica (AAE, 2021). A pasta à base de hidróxido de cálcio parece ser uma alternativa segura para aplicação como medicação intracanal, em relação à descoloração dentária (Betancourt et al., 2021), e, portanto, foi a opção de escolha para o presente caso.

Em uma segunda sessão, quando é realizada a indução do sangramento apical, para formação do coágulo, é interessante que o anestésico utilizado não contenha vasoconstritor (Petrino et al., 2010). Neste trabalho, foi utilizada mepivacaína 3% sem vasoconstritor, conforme recomendação da AAE (AAE, 2021).

Após o estabelecimento do coágulo sanguíneo até uma altura de 2-3mm apicais à junção amelo-cementária, é necessário que se aplique um material de cobertura com atividade antimicrobiana, biocompatível, que estimule a proliferação e diferenciação de células-tronco. Os materiais mais atuais, que melhor desempenham esta função, são os cimentos à base de silicatos de cálcio, como o MTA e outros biocerâmicos (Wongwatanasanti et al., 2018; Staffoli et al., 2019). Desta forma, optou-se pela utilização do agregado trióxido mineral para o vedamento na região cervical, conforme recomendação da AAE.

5. Considerações Finais

A terapia regenerativa pode ser uma alternativa à apicificação em dentes imaturos em casos de pulpite irreversível e necrose pulpar associada ou não a lesão periapical. É um tratamento tecnicamente simples com resultados vantajosos em relação à apicificação, pois promove aumento do comprimento e da espessura da parede da dentina e fechamento apical, evitando enfraquecimento dentário. Porém os resultados a longo prazo ainda são questionáveis. Mais estudos podem contribuir para a compreensão dos tecidos formados e a necessidade de tratamento endodôntico futuro.

Referências

- AAE (2021). Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. American Association of Endodontists.
- Alghofaily, M., Torabinejad, M., & Nosrat, A. (2022). Regenerative Endodontic Treatment Using Periapical Blood or Circulating Blood as Scaffold: A Volumetric Analysis. *Journal of endodontics*, (22), 42-5.
- Alipour, M., Aghazadeh, Z., Hassanpour, M., Ghorbani, M., Salehi, R., & Aghazadeh, M. (2022). MTA-Enriched Polymeric Scaffolds Enhanced the Expression of Angiogenic Markers in Human Dental Pulp Stem Cells. *Journal of Endodontics*, 21(75), 834-89.
- Alobaid, A. S., Cortes, L. M., Lo, J., Nguyen, T. T., Albert, J., Abu-Melha, A. S., Lin, L. M., & Gibbs, J. L. (2014). Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study. *Journal of Endodontics*, 40(8), 1063-1070.
- Banchs, F., & Trope, M. (2004). Revascularization of Immature Permanent Teeth With Apical Periodontitis: New Treatment Protocol? *Journal of Endodontics*, 30(4), 196-200.
- Bakhtiar, H., Ashoori, A., Rajabi, S., Pezeshki-Modaress, M., Ayati, A., Mousavi, M. R., Ellini, M. R., Kamali, A., Azarpazhooh, A., & Kishen, A. (2022). Human amniotic membrane extracellular matrix scaffold for dental pulp regeneration in vitro and in vivo. *Int Endod J*. 55(4), 374-390.

- Betancourt, P., Bucchi, C., & Arroyo-Bote, S. (2021). Determination of crown discoloration and fluorescence induced by different medications used in regenerative endodontic procedures: An ex vivo study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(8), e755–e761.
- Bjørndal L., Simon S., Tomson P. L., & Duncan H. F. (2019). Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal*. 52(7),949-973.
- Born C. D., Jackson T. H., Koroluk L. D., & Divaris K., (2019). Traumatic dental injuries in preschool-age children: Prevalence and risk factors. *Journal of the American Dental Association*. 19: 30188-30196.
- Brogni, J. K., Vitali, F. C., Cardoso, I. V., Dos Santos, J. D., Prado, M., Alves, A., & Duque, T. M. (2021). A second attempt at pulp revascularisation on an immature traumatised anterior tooth: a case report with two-year follow-up. *Australian endodontic journal: the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 47(1), 90–96.
- Bukhari. S., Kohli M. R., Setzer F., & Karabucak B. (2016). Outcome of Revascularization Procedure: A Retrospective Case Series. *Journal of Endodontics*. 42(12), 1752-1759.
- Caleza-Jiménez. C., Ribas-Pérez. D., Biedma-Perea. M., Solano-Mendoza. B., & Mendoza-Mendoza. A. (2022). Radiographic differences observed following apexification vs revascularization in necrotic immature molars and incisors: a follow-up study of 18 teeth. *Eur Arch Paediatr*. 7.(1).
- Cehreli. Z. C., Isbitiren. B., Sara. S., & Erbas. G. (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *Journal of Endodontics*. 37(9), 1327-1330.
- Cehreli. Z. C., Erbas. U. G., Eymirli. P., Mergen. I., Arslan. E., & Esenturk. G. (2022). Combined conventional and regenerative treatment in molars with coexistent closed and open apices: A case series. *Aust Endod J*.
- Cehreli. Z. C., Unverdi. G. E., & Ballikaya. E. (2022). Deciduous Tooth Pulp Autotransplantation for the Regenerative Endodontic Treatment of Permanent Teeth With Pulp Necrosis: A Case Series. *J Endod*. 1:S0099-2399(22), 00068-1.
- Chen. M. Y., Chen. K. L., Chen. C. A., Tayebaty. F., Rosenberg. P. A., & Lin. L.M. (2012). Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *International Endodontic Journal*. 45(3), 294-305.
- Clark. D., & Levin. L. (2019). Prognosis and complications of mature teeth after lateral luxation: A systematic review. *Journal of the American Dental Association*. 19, 30188-30196.
- Connert. T., Weiger. R., & Krastl. G. (2022). Present status and future directions - Guided endodontics. *Int Endod J*. 35075661.
- Deluca. M.C.C., Scarparo. R.K., Aspesi. M., Matte. B.F., Brand. L.M., Grecca. F.S., Casagrande. L., & Kopper. P. M. P. (2021). Cytotoxic, Migration, and Angiogenic Effects of Photodynamic Therapy and Photobiomodulation Associated with a Revascularization Protocol. *J Endod*. 47(1):69-77.
- Diogenes. A., & Ruparel. N.B. (2017). Regenerative Endodontic Procedures: Clinical Outcomes. *Dent Clin North Am*. 61(1):111-125.
- Elnawam. H., Abdelmougod., M., Mobarak. A., Hussein. M., Aboualmakarem. H., Girgis. M., & El Backly. R. (2022). Regenerative Endodontics and Minimally Invasive Dentistry: Intertwining Paths Crossing Over Into Clinical Translation. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 837639
- El-Tayeb. M. M., Abu-Seida. A. M., El Ashry. S. H., & El-Hady. S. A. (2019). Evaluation of antibacterial activity of propolis on regenerative potential of necrotic immature permanent teeth in dogs. *BMC Oral Health*. 19(1):174.
- Eramo. S., Natali. A., Pinna. R., & Milia. E. (2018). Dental pulp regeneration via cell homing. *International Endodontic Journal*. 51(4), 405-419.
- Farhad Mollashahi. N., Saberi. E., & Karkehabadi. H. (2016). Evaluation of Cytotoxic Effects of Various Endodontic Irrigation Solutions on the Survival of Stem Cell of Human Apical Papilla. *Iranian endodontic journal*, 11(4), 293–297.
- Galler. K. M., Buchalla. W., Hiller. K. A., Federlin. M., Eidt. A., Schiefersteiner. M., & Schmalz. G. (2015). Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *Journal of endodontics*, 41(3), 363–368.
- Gomes. B. P., Vianna. M. E., Zaia. A. A., Almeida. J. F., Souza-Filho. F. J., & Ferraz. C. C. (2013). Chlorhexidine in endodontics. *Brazilian dental journal*, 24(2), 89–102.
- Hameed. M. H., Gul. M., Ghafoor. R., & Badar. S. B. (2019). Management of immature necrotic permanent teeth with regenerative endodontic procedures - a review of literature. *J Pak Med Assoc*. 69(10):1514-1520.
- Hargraves. K. M., & Cohen. S., (2011). *Caminhos da Polpa*. Tradução Alcir Costa Fernandes Filho et al. Elsevier.
- Hargreaves. K. M., Giesler. T., Henry. M., & Wang. Y. (2008). Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold?. *Journal of endodontics*. 34(7), S51–S56.
- He. W. X., & Yu. Q. (2022). New advances in vital pulp therapy and pulp regeneration for the treatment of pulpitis: from basic to clinical application. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 57(1), 16-22.

- Hosseinpour, S., Gaudin, A., & Peters, O. A. (2022). A critical analysis of research methods and experimental models to study biocompatibility of endodontic materials. *International endodontic journal*,
- Iwaya, . S. I., Ikawa, M., & Kubota, M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental Traumatology*. 17(4), 185-187.
- Kahler, B., Rossi-Fedele, G., Chugal, N., & Lin, L.M. (2017). An Evidence-based Review of the Efficacy of Treatment Approaches for Immature Permanent Teeth with Pulp Necrosis. *Journal of Endodontics*. 43(7): 1052-1057.
- Kim, S. G., Malek, M., Sigurdsson, A., Lin, L. M., & Kahler, B. (2018). Regenerative endodontics: a comprehensive review. *International Endodontic Journal*. 51(12), 1367-1388.
- Kontakiotis, E. G., Filippatos, C. G., Tzanetakakis, G. N., & Agrafioti, A. (2015). Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *Journal of endodontics*. 41(2), 146–154.
- Lin, J., Zeng, Q., Wei, X., Zhao, W., Cui, M., Gu, J., Lu, J., Yang, M., & Ling, J. (2017). Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *Journal of endodontics*. 43(11), 1821–1827.
- Nageh, M., Ahmed, G. M., & El-Baz, A. A. (2021). Assessment of Regaining Pulp Sensibility in Mature Necrotic Teeth Using a Modified Revascularization Technique with Platelet-rich Fibrin: A Clinical Study. *J Endod*. 44(10),1526-1533.
- Nageh, M., Ibrahim, L. A., AbuNaeem, F. M., & Salam. (2022). E. Management of internal inflammatory root resorption using injectable platelet-rich fibrin revascularization technique: a clinical study with cone-beam computed tomography evaluation. *Clin Oral Investig*. 26(2), 1505-1516.
- Nagy, M. M., Tawfik, H. E., Hashem, A. A., & Abu-Seida, A. M. (2014). Regenerative potential of immature permanent teeth with necrotic pulps after different regenerative protocols. *Journal of endodontics*, 40(2), 192–198
- Nicoloso, G. F., Goldenfum, G. M., Pizzol, T. D. S. D., Scarparo, R. K., Montagner, F., de Almeida Rodrigues, J., & Casagrande, L. (2019). Pulp Revascularization or Apexification for the Treatment of Immature Necrotic Permanent Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pediatr Dent*.;43(5):305-313.
- Petrino, J. A., Boda, K. K., Shambarger, S., Bowles, W. R., & McClanahan, S. B. (2010). Challenges in regenerative endodontics: a case series. *Journal of endodontics*, 36(3), 536–541
- Ravikumar, K., Chakravarthy, Y., Kumar, A., Samynathan, M., & Varshini, R.J. (2021). Foreign Body Removal and Revascularization of Teeth with Periapical Radiolucency: 18 Months' Follow-Up. *J Pharm Bioallied Sci*. 13(1), 886-889.
- Soares, A., Lins, F. F., Nagata, J. Y., Gomes, B. P., Zaia, A. A., Ferraz, C. C., de Almeida, J. F., & de Souza-Filho, F. J. (2013). Pulp revascularization after root canal decontamination with calcium hydroxide and 2% chlorhexidine gel. *Journal of endodontics*, 39(3), 417–420.
- Sismanoglu, S., & Ercal, P. (2021). The cytotoxic effects of various endodontic irrigants on the viability of dental mesenchymal stem cells. *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*.
- Soares, A. J., Lins, F. F., Nagata, J. Y., Gomes, B. P., Zaia, A. A., Ferraz, C. C., Almeida, J. F., & Souza-Filho, F. J. (2013). Pulp revascularization after root canal decontamination with calcium hydroxide and 2% chlorhexidine gel. *Journal of Endodontics*. 39(3): 417-420.
- Staffoli, S., Plotino, G., Nunez Torrijos, B. G., Grande, N. M., Bossù, M., Gambarini, G., & Polimeni, A. (2019). Regenerative Endodontic Procedures Using Contemporary Endodontic Materials. *Materials (Basel, Switzerland)*, 12(6), 908.
- Stambolsky, C., Rodríguez-Benítez, S., Gutiérrez-Pérez, J.L., Torres-Lagares, D., Martín-González, J., & Segura-Egea, J.J. (2016). Histologic characterization of regenerated tissues after pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma. *Arch Oral Biol*. 71:122-128.
- Torabinejad, M., Nosrat, A., Verma, P., & Udochukwu, O. (2017). Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulps and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*. 43(11): 1806-1820.
- Vieira, W.A., Pecorari, V. G. A., Gabriel, P. H., Vargas-Neto, J., Santos, E. C. A., Gomes B. P. F. A., Ferraz, C. C. R., Almeida, J. F. A., Marciano, M., & de Jesus-Soares, A. (2021) The association of inadequate lip coverage and malocclusion with dental trauma in Brazilian children and adolescents - A systematic review and meta-analysis. *Dent Traumatol*. 38(1):4-19.
- Widbiller, M., Althumairy, R. I., & Diogenes, A. (2019). Direct and Indirect Effect of Chlorhexidine on Survival of Stem Cells from the Apical Papilla and Its Neutralization. *Journal of endodontics*, 45(2), 156–160.
- Wongwatanasanti, N., Jantarat, J., Sritanaudomchai, H., & Hargreaves, K. M. (2018). Effect of Bioceramic Materials on Proliferation and Odontoblast Differentiation of Human Stem Cells from the Apical Papilla. *Journal of endodontics*, 44(8), 1270–1275.
- Zanini, M., Hennequin, M., & Cousson, P.Y. (2019). Which procedures and materials could be applied for full pulpotomy in permanent mature teeth? A systematic review. *Acta Odontol Scand*. 77(7),541-551.
- Zhou, R., Wang, Y., Chen, Y., Chen, S., Lyu, H., Cai, Z., & Huang, X. (2017). Radiographic, Histologic, and Biomechanical Evaluation of Combined Application of Platelet-rich Fibrin with Blood Clot in Regenerative Endodontics. *Journal of endodontics*, 43(12), 2034–2040.