

Revascularização pulpar como alternativa às terapias de apicificação comumente aplicadas a dentes jovens com raízes incompletas

Pulp revascularization as an alternative to apexification therapies commonly applied to young teeth with incomplete roots

La revascularización pulpar como alternativa a las terapias de apexificación comúnmente aplicadas a dientes jóvenes con raíces incompletas

Recebido: 21/10/2022 | Revisado: 30/10/2022 | Aceitado: 01/11/2022 | Publicado: 08/11/2022

Pedro Henrique Oliveira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9451-566X>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: pedrohos@aol.com

Karina Soares Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-1116>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: karinasoares529@gmail.com

Leandro Iwai Ogata

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0482-4114>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: leandroogata@hotmail.com

Ana Lúcia Roselino Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2229-0718>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: ana.ribeiro@unitpac.edu.br

Resumo

Diante de casos em que o elemento dental se apresenta com a raiz ainda em formação, o cirurgião-dentista dispõe de algumas alternativas para indução do fechamento apical. O uso das técnicas para apicificação com MTA e hidróxido de cálcio foram sugeridas por anos, e o prognóstico ao realizar essa terapia é muito promissor. Em contrapartida, dentes que apresentam paredes frágeis e uma proporção coroa-raiz inadequada mesmo quando induzido o fechamento apical, possuem um prognóstico duvidoso, já que não tem estrutura suficiente para suportar as forças intrínsecas da mastigação. Com os problemas apresentados, este trabalho objetivou-se apresentar uma revisão de literatura detalhando a técnica de revascularização, bem como citar um apanhado de casos clínicos que comprovam a efetividade dessa terapia para o tratamento de dentes jovens que não apresentam o completo desenvolvimento radicular. Para isso, foram realizadas pesquisas na plataforma PubMed para estudos publicados no período de 2020 a 2022 utilizando os termos em inglês: pulp, revascularization, case e report. Diante dos resultados coletados, a revascularização pulpar é uma boa alternativa aos tratamentos convencionais de apicificação, devendo ser executada principalmente em casos onde não há espessura e comprimento adequado da raiz.

Palavras-chave: Endodontia; Apexificação; Revascularização.

Abstract

The dentist has some alternatives for inducing apical closure in cases in which the dental element presents with the root in formation. The use of techniques for apexification with MTA and calcium hydroxide have been suggested for years, and the prognosis when performing this therapy is very promising. On the other hand, teeth that have fragile walls and an inadequate crown-root ratio, even when apical closure is induced, have a dubious prognosis, since they do not have enough structure to withstand the intrinsic forces of mastication. Therefore, this study aimed to present a literature review on the revascularization technique, as well as to cite a survey of clinical cases that prove the effectiveness of this therapy for the treatment of young teeth that do not present complete root development. For this, searches were carried out on PubMed for studies published from 2020 to 2022 using the terms: pulp, revascularization, case and report. In view of the results seen, pulp revascularization is a good alternative to conventional apexification treatments, and should be performed mainly in cases where there is no adequate thickness and length of the root.

Keywords: Endodontics; Apexification; Revascularization.

Resumen

Ante casos en los que el elemento dentario se presenta con la raíz aún en formación, el odontólogo tiene algunas alternativas para inducir el cierre apical. El uso de técnicas de apexificación con MTA (agregado de trióxido mineral) e hidróxido de calcio se ha sugerido durante años, y el pronóstico al realizar esta terapia es muy prometedor. Por otro lado, los dientes que presentan paredes frágiles y una relación corona-raíz inadecuada, aun cuando se induzca el cierre apical, tienen un pronóstico dudoso, ya que no tendrá la estructura suficiente para soportar las fuerzas intrínsecas de la masticación. Con los problemas presentados, este estudio tuvo como objetivo presentar una revisión de la literatura que detalla la técnica de revascularización, así como citar un resumen de casos clínicos que prueban la efectividad de esta terapia para el tratamiento de dientes jóvenes que no presentan un desarrollo radicular completo. Para ello se realizaron búsquedas en la plataforma PubMed de estudios publicados desde el 2020 hasta el 2022 utilizando los términos en inglés: pulp, revascularization, case y report. A la vista de los resultados recogidos, la revascularización pulpar se presenta como una buena alternativa a los tratamientos convencionales de apexificación, debiendo realizarse principalmente en los casos en los que no se tiene el grosor y longitud radicular adecuados.

Palabras clave: Endodoncia; Apexificación; Revascularización.

1. Introdução

As fases de formação do elemento dental conhecida como odontogênese são essenciais para garantir estrutura e função adequada ao órgão dental, entretanto, o acometimento de dentes jovens permanentes por necrose pulpar representa um grande risco a sua manutenção na cavidade oral. O trauma dentário é o mais frequente causador de necrose em dentes permanentes imaturos (Sheehy, 1997). Em alguns casos interrompendo a deposição de mineral pela destruição do feixe vaso-nervoso, estagnando assim a formação da raiz dental, já que o dente só irá atingir sua completa formação radicular de três a quatro anos após a erupção (Friedlander, *et al.*, 2009).

Dentes que não completaram o desenvolvimento, geralmente, possuem as paredes radiculares frágeis, apresentam fina espessura de dentina radicular, uma má relação raiz/coroa e o ápice do elemento dental com maior amplitude, tornando desafiador o manejo. Para isso, tratamentos convencionais são usados, como a apicificação, que consiste em formar uma barreira apical, utilizando pasta hidróxido de cálcio ou Agregado Trióxido de Mineral (MTA). Contudo, ainda assim, pode ocorrer fraturas radiculares devido à fragilidade das paredes do canal. O hidróxido de cálcio pode, ainda, enfraquecer a dentina levando à ruptura radicular devido às suas propriedades proteolíticas e longos períodos de trocas (Cvek, 1992).

Entretanto, nenhuma dessas alternativas garante a formação contínua das raízes, podendo comprometer e até impossibilitar o processo reabilitador pós endodontia. Outra opção de tratamento é a revascularização pulpar, que tem como finalidade devolver a continuação do desenvolvimento radicular e, em alguns casos, a vitalidade pulpar. Para isso, segue o protocolo de uma excelente descontaminação e indução do coágulo no interior do canal radicular. Devido ao ápice ainda estar em desenvolvimento, há presença de células que se diferenciam, auxiliando assim na formação de um novo tecido e desenvolvimento radicular (Neelamurthy, *et al.*, 2018).

Frente a isso, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura apontando as vantagens na utilização da técnica de revascularização pulpar como alternativa aos métodos de apicificação tradicionais em dentes permanentes necróticos imaturos, relatar o passo a passo clínico e comparar as diferenças na utilização de ambas as técnicas.

2. Referencial Teórico

2.1 Introdução aos procedimentos regenerativos

Os procedimentos regenerativos na Odontologia baseados na indução de coágulo sanguíneo surgiram com estudos de Ostby (1961), que observou o papel reparador do coágulo sanguíneo em outras regiões do corpo e replicou a ideia nos tecidos periapicais na tentativa de obter resultados semelhantes. Desde então, os estudos na área das terapias regenerativas evoluíram e diversas técnicas foram sugeridas a fim de restabelecer a vitalidade pulpar, mas somente em 2016 a Associação Americana de Endodontia (AAE) estabeleceu a revascularização como primeira alternativa de terapia para dentes imaturos permanentes

necrosados. Foram priorizados três principais objetivos para constatação do sucesso da técnica:

Objetivo primário: eliminação dos sintomas e evidência de cicatrização óssea;

Objetivo secundário: aumento na espessura e comprimento da raiz;

Objetivo terciário: resposta positiva aos testes de sensibilidade.

O sucesso dessa terapia se dá por meio da indução do coágulo sanguíneo que servirá como andaime para que as células da papila apical adjacente sejam conduzidas ao interior do canal. Essa indução é realizada através da sobreinstrumentação, quimocinas e fatores de crescimento ativados pela lesão ou inflamação que irão atrair quimicamente as células tronco presentes no periápice, que irão se diferenciar em células especializadas semelhantes aos odontoblastos, sendo responsável pelo crescimento contínuo da raiz. Durante esse processo, pode ocorrer também a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e formação nervosa (neurogênese), atingindo assim o objetivo terciário da revascularização definido pela AAE (Xie, *et al.*, 2021; Eramo, *et al.*, 2018).

Tecido ósseo e cementário são frequentemente encontrados no interior de canais revascularizados, esse crescimento é resultante dos cementoblastos e osteoblastos que migram para o interior do canal depositando tecido mineralizado (Cui, *et al.*, 2021). Em uma revisão sistemática foi realizado a avaliação do resultado histológico em estudos que envolviam revascularização em dentes de animais, e observou que 64% dos casos foi encontrado tecido ósseo e cementário em elementos em que foi utilizado o coágulo sanguíneo como andaime (Altafi, *et al.*, 2017).

Um mecanismo que pode restabelecer o desenvolvimento radicular são as células troncos da papila apical (SCAPs), ou as células da medula óssea que estão no osso alveolar. Quando utilizado a instrumentação além do limite do canal radicular, a fim de induzir sangramento, as células tronco mesenquimais (MSCs) se transportam do osso para dentro do canal radicular, originando o tecido ósseo ou semelhante a dentina in vivo (Araújo, *et al.*, 2017).

2.2 Discussão acerca da nomenclatura

Diante dos resultados histológicos obtidos na revascularização pulpar, uma discussão acerca da nomenclatura e utilização incorreta do termo “tratamento regenerativo” associado a essa técnica, tem sido levantada. A AAE definiu em seu glossário, em 2016, tratamento regenerativo como: “procedimentos de base biológica projetados para substituir fisiologicamente estruturas dentárias danificadas, incluindo dentina e estruturas radiculares, bem como células do complexo polpa-dentina”, entretanto, as características encontradas com essa técnica se assemelham aos tecidos periapicais, diferindo do tecido conjuntivo frouxo e células organizadas em diferentes camadas que geralmente são encontrados no interior do canal de dentes hígidos (Cui, *et al.*, 2021).

Mesmo a revascularização pulpar apresentando resultados promissores quanto ao aumento na espessura e comprimento da raiz além da cicatrização da lesão, ainda assim, não é possível obter uma arquitetura semelhante ao tecido pulpar. Devido a essas características a revascularização baseada em um tratamento livre de células exógenas deve ser considerada um processo reparador com restabelecimento da função e não uma terapia regenerativa (Lin, *et al.*, 2021). Estudos em que abordam engenharia de tecido têm obtido bons resultados. Células tronco e fatores de crescimento são importantes ferramentas no desenvolvimento dessas pesquisas, a combinação desses itens forma aparentemente um coquetel de células ideal para uma verdadeira regeneração pulpar (Xie, *et al.*, 2021). Entretanto, as pesquisas ainda estão em andamento, sendo a revascularização pulpar a técnica recomendada pela AAE.

2.3 A importância da HERS para o desenvolvimento radicular

O desenvolvimento radicular inicia logo após a formação da coroa, em que a porção apical do órgão do esmalte prolonga-se dando origem à bainha epitelial de heartwig (HERS), essa estrutura é responsável por guiar o desenvolvimento

radicular e definir características como o tamanho e número de raízes, HERS também realiza um papel importante na formação do cimento, levando a diferenciação das células da papila dental em cementoblastos (Li, *et al.*, 2017). O acometimento por traumas ou infecções durante esse processo pode impedir a formação contínua da raiz, entretanto, os danos a essa estrutura estão proporcionalmente ligados ao tempo e intensidade em que é exposto ao estímulo nocivo (Diogenes, *et al.*, 2017; Lin, *et al.*, 2021).

2.4 Soluções irrigantes

A desinfecção dos condutos e desorganização do biofilme presente na parede dos canais radiculares são essenciais para o sucesso dos tratamentos endodônticos convencionais, e são realizados com auxílio de meios químicos e mecânicos (Lopes, *et al.*, 2020). Na técnica de revascularização, as substâncias químicas auxiliares desempenham papel fundamental e tornam o meio adequado para a proliferação das células provenientes da papila apical (Martin, *et al.*, 2014). O NaOCl (hipoclorito de sódio) é a substância desinfectante recomendada durante a execução dessa técnica devido sua capacidade lubrificante, dissolução de tecidos e ação bactericida, entretanto, a utilização de concentrações muito elevadas dessa substância pode trazer riscos à sobrevivência das SCAPs, tornando inviável a sua proliferação e diferenciação além de impedir a expressão de genes importantes para o processo reparador (Martin, *et al.*, 2014). Devido a esses efeitos negativos, a recomendação é que seja utilizado o hipoclorito em concentração de 1,5% além do uso de agulhas de irrigação com saída lateral, posicionadas 1mm aquém do forame apical, a fim de reduzir os efeitos deletérios às células presentes nos tecidos periapicais (AAE, 2016).

A aplicação do ácido etilenodiamino tretaacético (EDTA) 17% é preconizada durante o preparo do canal e sua utilização vai além da eliminação da smear layer. Em contato com a parede dentinária, o quelante promove desmineralização superficial, tornando os túbulos dentinários expostos, favorecendo a implantação e ancoragem das células troncos. Durante esse processo, a matriz dentinária é exposta contribuindo para a liberação de fatores de crescimento presentes nessa estrutura, aumentando as chances de sobrevivência das células, além de atenuar os efeitos deletérios após o uso do hipoclorito. As moléculas que compõem a matriz também promovem papel importante na indução da angiogênese, recrutamento de células tronco e diferenciação destas em células capazes de produzir tecido mineralizado (Lin, *et al.*, 2017; Galler, *et al.*, 2016).

2.5 Pasta antibiótica tripla x hidróxido de cálcio

O processo de neutralização dos micro-organismos presentes nos canais radiculares é imprescindível para a revascularização, já que é pouco provável que as células importantes para o sucesso dessa técnica ocupem áreas preenchidas por tecido necrótico e bactérias liberando produtos com potencial citotóxico (Diogenes, *et al.*, 2017). Diante disso, a utilização de medicação preenchendo o conduto por um determinado período é indicado nos casos de revascularização. Os protocolos de desinfecção dos condutos aplicados em grande parte dos estudos baseiam-se na combinação de três antibióticos com diferentes mecanismos de ação que quando associados potencializam os resultados antimicrobianos (Couto, *et al.*, 2019).

A composição da pasta antibiótica tripla (TAP) é formulada através do agrupamento de metronidazol que irá impedir a síntese proteica e reparo do DNA de micro-organismos anaeróbios, ciprofloxacina devido ao seu vasto espectro de ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas impedindo a atividade do DNA girase e a minociclina que é um antibiótico bacteriostático que bloqueia a ligação do RNA transportador (Araújo, *et al.*, 2017). Devido aos efeitos antiestéticos promovidos pelo uso da minociclina, alternativas têm sido propostas, como a utilização da clindamicina, amoxicilina ou cefaclor (Neelamurthy, *et al.*, 2018).

Os cuidados durante a inserção da TAP no interior do canal também devem ser redobrados e o excesso de material na embocadura do conduto e câmara pulpar devem ser removidos, deixando o medicamento abaixo da junção cimento esmalte, reduzindo assim as chances de descoloração, como é recomendado pela AAE. Já o processo de ação do hidróxido de cálcio está

relacionado ao seu pH elevado, liberando íons hidroxila que causam danos à parede citoplasmática, inviabilizando a sobrevivência dos micro-organismos (Rafter, *et al.*, 2005).

Um estudo avaliou o resultado em 23 dentes em pacientes que foram submetidos a revascularização, utilizaram dois protocolos de medicação, pasta antibiótica tripla e hidróxido de cálcio associado a clorexidina a 2%. Para ambas as técnicas foi possível observar aumento na espessura radicular e comprimento da raiz além da redução da sintomatologia (Nagata, *et al.*, 2014). Entretanto, um estudo *in vitro* apontou que as propriedades proteolíticas do hidróxido de cálcio podem afetar o processo de adesão das células da papila dental, além de atenuar a liberação de fatores de crescimento presentes na matriz dentinária. Neste estudo, foi possível observar uma distribuição de células mais favorável nos espécimes tratados com a pasta antibiótica, sugerindo um melhor padrão de proliferação celular (Riaz, *et al.*, 2022).

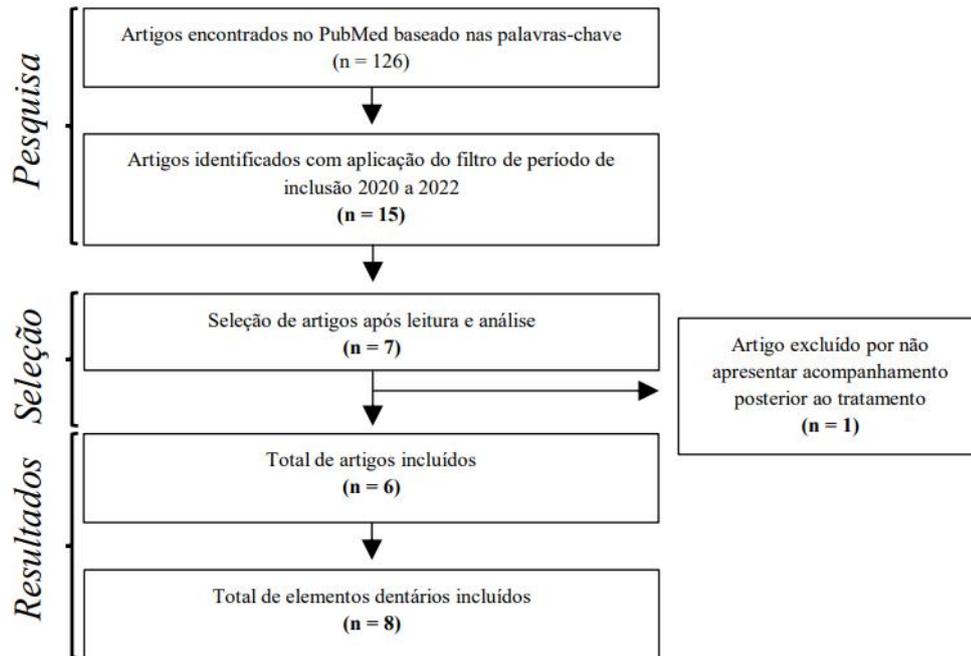
2.6 Fibrina rica em plaquetas e plasma rico em plaquetas

A promoção do coágulo sanguíneo no interior do canal é uma das etapas mais importantes para o sucesso da terapia de revascularização, em contrapartida em alguns casos pode haver dificuldade em se obter material suficiente para preencher toda a extensão do conduto, diante disso a utilização de andaimes que proporcione uma estrutura tridimensional para proliferação celular pode ser indicada. Uma meta-análise constatou maior índice de fechamento apical das raízes de elementos tratados com plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrinas ricas em plaquetas (PRF) quando comparado ao meio convencional de indução de coágulo sanguíneo. O prolongamento, espessamento das paredes radiculares e cicatrização da lesão periapical foram alcançados em todas as três técnicas, mesmo que as maiores taxas de sucesso tenham sido observadas com o uso de PRP e PRF (Murray, 2018). Já em um teste randomizado realizado por Ulusoy, *et al.* (2019), notou-se que elementos tratados com PRP e PRF responderam aos testes de vitalidade pulpar em um menor período de tempo após o início do tratamento em comparação ao método tradicional de indução de coágulo, entretanto, indiferente do material utilizado, os resultados radiográficos de regressão das lesões foram semelhantes. Além disso, os elementos que utilizaram o coágulo sanguíneo como andaime obtiveram maior crescimento radicular radiográfico.

3. Metodologia

Foram realizadas pesquisas na plataforma PubMed para estudos de casos clínicos sobre revascularização pulpar, publicados no período de 2020 a 2022 utilizando os termos: pulp, revascularization, case e report. A busca resultou em 15 artigos. Os critérios de inclusão foram estudos que abordaram elementos dentários tratados utilizando a técnica de revascularização pulpar e suas modificações. Dos 15 artigos encontrados, 8 foram excluídos após análise do resumo e título, pois não abordavam elementos tratados com a técnica de revascularização. Dos 7 artigos restantes, apenas 6 apresentaram relatos detalhados e acompanhamento posterior ao tratamento. Portanto, esses 6 estudos foram incluídos nesta revisão narrativa qualitativa (Rother, 2007). Totalizando, então, 6 artigos que estudaram 8 elementos dentários, sendo representados na Tabela 1 e no fluxograma da Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma baseado no processo de seleção e inclusão dos artigos.



Fonte: Autores (2022).

4. Resultados

Ramezani et al. (2020) apresentaram a realização da técnica de revascularização em um primeiro molar inferior direito permanente em uma menina de 8 anos de idade, que se queixava de dor na região do elemento há um mês. No exame extra oral não apresentava nenhuma característica que destoasse dos padrões de normalidade. No exame intraoral, foi constatada a presença de lesão cáriosa profunda no primeiro molar inferior direito, ao realizar o teste de percussão e palpação o elemento respondeu de forma discreta, já no teste de vitalidade pulpar apresentou ausência de resposta. Ao realizar a tomada radiográfica, foi constatado que o elemento ainda não havia completa formação radicular, também foi observada a presença de radiolucidez periapical e alargamento do ligamento periodontal. O diagnóstico foi necrose pulpar e periodontite apical sintomática. Na primeira sessão realizaram a abertura coronária e determinaram o comprimento de trabalho com o uso do localizador apical, após confirmação radiográfica, cada canal foi então irrigado com 20ml de NaOCl 1,5% por 5 minutos, e em seguida 20ml de solução salina por 5 minutos em cada canal. A agulha foi posicionada a 1 mm aquém do comprimento de trabalho durante a irrigação. Posteriormente, os canais foram secos com ponta de papel absorvente e então preenchidos com Ca(OH)₂, em seguida o elemento foi selado com Zonalin (Kemdent). Na segunda sessão, a medicação foi removida com irrigação de 30 ml de EDTA 17% em cada conduto e, os condutos foram irrigados com 30 ml de solução salina por 1 minuto, seguindo com a secagem e indução do coágulo com uma lima 25K (Dentsply Maillefer) pré curvada girando a 2 mm além do forame apical. Em seguida, 3 mm de MTA foi posicionado sobre os canais, sendo recoberto por uma bolinha de algodão e Cavit. Na terceira visita, removeram a restauração provisória e avaliaram a efetividade da fixação do MTA. Após confirmação, o elemento foi selado com Zonalin (Kemdent). No acompanhamento de um ano, o elemento apresentava-se assintomático, o crescimento e espessamento radicular, fechamento apical junto a resolução da radiolucência foram constatados radiograficamente (Tabela 1).

Um menino de 11 anos foi levado para atendimento odontológico relatando trauma nos incisivos superiores que havia acontecido há 6 meses. Confirmaram a presença de fratura nos incisivos laterais superior esquerdo e direito, os elementos apresentaram descoloração e sensibilidade ao teste de percussão e não era responsivo aos testes de vitalidade pulpar. No exame radiográfico, verificaram a presença de ápice aberto e paredes finas em ambos os elementos. Optaram por realizar a

revascularização com o coágulo sanguíneo no incisivo lateral esquerdo e utilizaram a PRF no incisivo lateral direito. Os elementos foram isolados e os condutos acessados. Após abertura, realizaram irrigação com 10ml de NaOCl 5,25% e, em seguida, definiram o comprimento de trabalho com uma lima tipo kerr n° 70. Os canais foram então secos e preenchidos com TAP, composta por ciprofloxacina, metronidazol e minociclina. O acesso foi selado com material restaurador temporário Cavit. Após 7 dias, o paciente retornou para a segunda sessão. Sob isolamento, os elementos foram irrigados com solução salina para remoção da pasta antibiótica. No incisivo lateral esquerdo induziram o sangramento utilizando uma agulha estéril, após obtenção do sangramento foi posicionada uma bolinha de algodão na embocadura do canal por 8 a 10 minutos para formação do coágulo. Já no incisivo lateral direito a PRF preparada a partir do sangue autógeno foi inserida no conduto 1mm além do comprimento de trabalho até o limite da junção cimento-esmalte. Depois os condutos foram recobertos com MTA e selados com ionômero. Durante o período de acompanhamento ambos os elementos responderam positivamente aos testes de vitalidade pulpar e apresentaram resposta normal a percussão e palpação. Por fim, foi constatado o fechamento apical e desenvolvimento contínuo da raiz nas duas técnicas (Tabela 1), entretanto o resultado foi consideravelmente mais rápido no elemento em que foi utilizado a PRF (Nagaveni, *et al.*, 2020).

Um paciente de 17 anos procurou atendimento odontológico e relatou na anamnese dor no elemento 22 há uma semana. O dente apresentava fratura e, durante o exame, o paciente citou um trauma devido à queda acidental 8 anos antes do atendimento. Relatou também ter iniciado um tratamento, mas não deu continuidade. Ao realizar o exame radiográfico, foi observado a presença de um corpo estranho radiopaco que se assemelhava a um fio, também foi observado a presença de lesão periapical. O tratamento de eleição foi a revascularização e, sob isolamento, o canal foi acessado, após remoção do corpo estranho com uma lima H, determinaram o comprimento de trabalho e realizaram a irrigação do conduto com 20 ml de NaOCl a 5,25% seguido com a irrigação de solução salina o conduto foi seco e preenchido com Ca(OH)₂. A cavidade foi selada com material provisório. Após 3 semanas, o paciente retornou assintomático e, então, a medicação foi removida com irrigação de EDTA 17% e solução salina. O canal foi seco e o sangramento induzido através da instrumentação com uma lima H 1 mm além do ápice radicular. Em seguida, posicionaram Collaplug no comprimento de trabalho e aguardaram 15 minutos. Após a formação do coágulo, foi aplicado 3 mm de MTA acima da camada do coágulo, e então o elemento foi selado com ionômero de vidro. Dois dias depois, o ionômero foi removido para verificar a adaptação do MTA, e após confirmação o elemento foi novamente selado, dessa vez com ionômero e resina composta. No acompanhamento de 18 meses, a lesão periapical havia cicatrizado e o fechamento apical começou a aparecer (Tabela 1). Também foi encontrado aumento na espessura da raiz (Ravikumar, *et al.*, 2021).

Já no estudo de Mayya, et al. (2021), foi relatado o caso clínico de uma menina de 19 anos de idade que passou por um trauma nos elementos 11 e 21 há cerca de 10 anos e que há uma semana sentia sintomatologia dolorosa, ao realizarem os testes, diagnosticaram necrose pulpar e periodontite apical assintomática. No exame radiográfico, havia presença de um extenso halo radiolúcido na região apical dos elementos, além da incompleta formação radicular. Para realização do caso, decidiram aplicar uma técnica modificada de revascularização utilizando o PRF em conjunto ao coágulo sanguíneo. Os elementos foram isolados e os canais acessados, a odontometria foi então realizada com auxílio do localizador apical e posteriormente confirmada com uma radiografia periapical. Em seguida, os condutos foram irrigados com NaOCl a 1,5% (20 ml) por 5 minutos, seguindo com a irrigação de EDTA 17% por 5 minutos, os condutos foram secos e preenchidos com pasta dupla antibiótica (DAP) composta por metronidazol e ciprofloxacina, uma bolinha de algodão foi posicionada na câmara e os condutos foram selados com ionômero de vidro. Após 3 semanas, ao retornar para o segundo atendimento, com os elementos novamente isolados, a medicação foi removida com a irrigação de EDTA 17% e em seguida solução salina. Os condutos foram secos e então o sangramento foi estimulado com uma lima Kerr n° 20 posicionada 2 a 3 mm além do forame apical. A PRF preparada com 10ml de sangue venoso da paciente foi inserida no interior do canal e então o MTA foi aplicado na embocadura dos condutos e a câmara duplamente selada com ionômero e resina composta. No acompanhamento de 3, 6 e 12 meses, o paciente apresentava assintomático. Ao teste

de sensibilidade pulpar, obteve-se resposta negativa. Nos dois elementos tratados houve regressão da lesão e foi possível observar aumento na espessura das paredes do elemento 11 (Tabela 1).

Uma paciente de 21 anos retornou a uma clínica odontológica para retratamento do elemento 11 que havia sido submetido a revascularização há quase 7 anos. Após a realização da anamnese e exames radiográficos, o diagnóstico de necrose pulpar e periodontite apical foi considerado. O elemento foi isolado e o canal acessado e desinfetado com gel de clorexidina a 2%, o plug de MTA remanescente ao tratamento anterior foi removido. Estabeleceu-se o comprimento de trabalho através do localizador apical e logo após o canal foi lavado com gel de clorexidina 2% e solução salina. Pontas de papel absorvente estéril foram utilizadas para secagem do conduto e hidróxido de cálcio associado ao gel de clorexidina a 2% na proporção 1:1 foi a medicação de escolha. Na primeira tentativa de revascularização, utilizaram TAP como medicação. A abertura foi duplamente selada com Citodur e resina composta. Na segunda sessão, 21 dias após a primeira visita, foi constatado melhora da sensibilidade nos testes de percussão e palpação. O elemento foi novamente isolado e a medicação removida com solução salina. O EDTA 17% foi irrigado no interior do conduto (3 ml por 5 minutos) e solução salina (3 ml por 1 minuto). Os condutos foram secos e uma lima kerr n° 40 foi usada para estimular o sangramento 4 mm além do comprimento de trabalho. Após a formação do coágulo, posicionaram o MTA sob o conduto e a cavidade foi selada com Citodur e resina composta. No acompanhamento de 12 meses foi evidente os sinais de cicatrização da lesão e espessamento da raiz (Tabela 1) (Brogni, *et al.*, 2021).

Neste último caso, um paciente de 12 anos foi levado ao serviço odontológico para consulta de rotina, durante o atendimento através de um exame radiográfico observaram um halo radiolúcido na região do elemento 33. O elemento foi diagnosticado com necrose pulpar e periodontite apical crônica. No primeiro atendimento, com o elemento isolado, procederam com o acesso ao conduto, o comprimento de trabalho foi estabelecido com uma lima K. Em seguida, irrigaram o canal com 10 ml de NaCOI 2,5%, 5 ml de solução salina e 10 ml de clorexidina a 2%. O conduto foi seco e preenchido com TAP, realizaram então o preenchimento da cavidade de acesso com material provisório (IRM; Caulk Dentsply, Milford, DE). Após 3 semanas, o canal foi novamente acessado e irrigado 2 vezes com 10 ml de NaOCI 2,5 e 5 ml de solução salina. Com o canal novamente seco, realizaram a indução do sangramento. Após confirmação da formação do coágulo, uma camada de MTA foi colocada na embocadura do conduto, e a cavidade de acesso foi selada com IRM. Na terceira consulta, foi observado descoloração da coroa e o IRM foi substituído por resina composta. No sexto mês de acompanhamento o paciente não apresentava sintomatologia, mas ainda era possível observar o halo radiolúcido. No décimo terceiro ano de acompanhamento o paciente havia obtido total regressão da lesão e estava assintomático, mas ainda assim não era possível observar o desenvolvimento da raiz (Tabela 1) (Petel, *et al.*, 2021).

Tabela 1 - Resultados positivos e negativos dos elementos dentários tratados quando levado em consideração os objetivos primários, secundário e terciário da revascularização pulpar sugeridos pela Associação Americana de Endodontia (AAE).

Referência	Elemento	Soluções irrigantes	Medicação	Andaime	Objetivo primário	Objetivo secundário	Objetivo terciário
Ramezani et al., 2020	46	NaOCl 1,5% EDTA 17%	Ca(OH) ₂	Coágulo sanguíneo	+	+	-
Nagaveni, et al., 2020	12	NaOCl 5.25%	TAP	PRF	+	+	+
Nagaveni, et al., 2020	22	NaOCl 5.25%	TAP	Coágulo sanguíneo	+	+	+
Ravikumar, et al., 2021	22	NaOCl 5.25% EDTA 17%	Ca(OH) ₂	Coágulo sanguíneo	+	+	-
Mayya, et al., 2021	11	NaOCl 1,5% EDTA 17%	DAP	PRF e coágulo sanguíneo	+	+	-
Mayya, et al., 2021	21	NaOCl 1,5% EDTA 17%	DAP	PRF e coágulo sanguíneo	+	-	-
Brogni, et al., 2021	11	Gel de clorexidina 2% EDTA 17%	Ca(OH) ₂ e gel de clorexidina 2%	Coágulo sanguíneo	+	+	-
Petel, et al., 2021	33	NaOCl 2,5% Clorexidina 2%	TAP	Coágulo sanguíneo	+	-	-

Fonte: Autores (2022).

5. Discussão

Os tratamentos comumente aplicados em dentes jovens necrosados com ápice aberto baseiam-se na troca contínua de Ca(OH)₂ (hidróxido de cálcio) até que seja observado o fechamento apical ou com a aplicação de MTA no terço apical, que formará uma barreira calcificada e servirá como anteparo, a obturação dos condutos poderá ser realizada imediatamente após a aplicação do plug, reduzindo assim o número de sessões quando comparado a apicificação com Ca(OH)₂. Ambas as técnicas resultam em taxas de sucesso significativas para a apicificação (Lin, *et al.*, 2016). O hidróxido de cálcio necessita de uma longa sequência de trocas que pode variar de 6 a 24 meses, e, há relatos que apontam que o seu uso por longos períodos pode resultar em raízes susceptíveis à fratura devido às propriedades higroscópicas e proteolíticas do Ca(OH)₂ (Andreasen, *et al.*, 2002). Entretanto, um estudo publicado por Kahler, *et al.* (2018) apontou resultados divergentes, mostrando que não há diminuição significativa na resistência após o uso do hidróxido de cálcio, podendo esses relatos de fratura estarem associados a raízes finas e frágeis dos elementos tratados.

Mesmo tendo sua eficácia comprovada, os procedimentos citados anteriormente não induzem o crescimento ou aumento no diâmetro radicular, portanto, podem dificultar ou até impossibilitar o processo reabilitador que só é possível caso haja uma proporção coroa raiz favorável e diâmetro radicular adequado para suportar as forças mastigatórias.

Diante dos resultados robustos de sucesso ao realizar a técnica de revascularização amplamente relatados na literatura, tornam essa alternativa ideal para solução de casos onde há o envolvimento de dentes jovens com necrose. São diversos os protocolos sugeridos ao longo dos anos de pesquisa a fim de aprimorar e tornar ainda mais previsível os resultados. A adesão ao tratamento é indiscutivelmente um fator importante e decisivo para o sucesso em qualquer terapia odontológica, se tratando de dentes permanentes imaturos com ápice aberto onde os tratamentos são realizados em pacientes jovens (crianças e adolescentes), torna ainda mais desafiador o manejo.

Alguns protocolos sugeridos durante os tratamentos de revascularização aplicam o sangue coletado do braço do paciente durante o procedimento endodôntico no interior do conduto radicular. A aversão a esse tratamento devido a hemofobia ou tripanofobia é um desafio e pode ser um considerado um fator limitante. A realização dessa técnica também agrega tempo e gastos extras durante o tratamento. Contudo, a aplicação desses métodos parece obter uma margem de sucesso relativamente maior de acordo com uma meta análise realizada comparando os resultados entre o coágulo sanguíneo induzido (58,8%), fibrina

rica em plaquetas (85,2%) e plasma rico em plaquetas (85,1%) (Murray, *et al.*, 2018). No estudo de Nagaveni, *et al.* (2020), em que em um mesmo paciente foram aplicadas as técnicas de revascularização com PRF e coágulo sanguíneo, apresentou um resultado final semelhante. O elemento em que o PRF foi utilizado apresentou crescimento radicular e fechamento apical em 6 meses de acompanhamento enquanto o elemento tratado com coágulo também apresentou essas características, entretanto, só com 1 ano de acompanhamento. Uma das explicações para esse resultado acelerado pode estar associada à citocinas e fatores de crescimento liberados pela malha de fibrina durante o período de recuperação, que estimula a proliferação celular e formação de novos vasos sanguíneos otimizando os resultados (Arshad, *et al.*, 2021). Todavia, mesmo com resultados mais lentos apresentados por esse estudo, a técnica de indução do coágulo sanguíneo ainda se mostra uma boa alternativa.

Uma minoria dos estudos incluídos apresentou resposta positiva aos testes de vitalidade pulpar, o que não necessariamente significa ausência de tecido vivo, o objetivo terciário é desejável, mas sua ausência não anula o sucesso da técnica (Law, 2013). A presença do MTA e materiais restauradores na câmara pulpar podem funcionar como um isolante e barreira impedindo o crescimento de tecido próximo a coroa, resultando em respostas imprecisas aos estímulos (Torabinejad, *et al.*, 2011). Dois casos não obtiveram aumento na espessura e comprimento das raízes, no relato de Petel, *et al.* (2021) durante a irrigação foram utilizados duas soluções desinfetantes (NaOCl 2,5 e clorexidina a 2%) e em quantidade superior à recomendada pela AAE, além disso, o uso do EDTA não foi citado, mesmo este tendo papel importante na liberação de fatores de crescimento presentes na dentina (Lin, *et al.*, 2017), podendo talvez justificar a ausência de crescimento.

Dos relatos apresentados, dois casos desenvolveram alteração cromática após o uso da pasta antibiótica tripla. A ação quelante da minociclina sobre os íons de cálcio formam complexos insolúveis que impregnam os tecidos mineralizados, gerando a característica marrom ou acinzentada ao elemento (Tanase, *et al.*, 1998). Nos estudos selecionados para o presente trabalho em que alternativas à TAP foi empregado, alteração da coloração após o período com a medicação não foi relatado. Além da descoloração causada pelo uso da TAP, casos de alteração na coloração associado ao uso do MTA também são encontrados após revascularização, isso acontece devido a presença de óxido de bismuto que confere radiopacidade a esse material. O uso de materiais alternativos como o Biodentine parece ser uma boa alternativa para evitar problemas estéticos (Bastawala, *et al.*, 2020). O MTA branco também é recomendado pela AAE já que este possui menor quantidade de íons metálicos, os cuidados durante sua inserção também são de suma importância e a quantidade adequada deve ser aplicada evitando excesso na câmara pulpar.

Alcançar a cicatrização das lesões periapicais e resolução da sintomatologia dolorosa são essenciais em qualquer tratamento endodôntico, este objetivo primário também é priorizado para os tratamentos de revascularização, alcançá-lo requer uma correta desinfecção dos condutos, proporcionando microambiente adequado para recuperação tecidual. Sua execução é mediada através das soluções químicas de irrigação e medicação intracanal que criam o nicho ideal e tornam possível a migração celular e desenvolvimento radicular atingindo assim os objetivos seguintes. Todos os elementos selecionados para o presente estudo apresentaram diagnóstico favorável para o reparo ósseo e resolução de sintomatologia, independente da variação de técnica utilizada.

5.1 Protocolo de revascularização pulpar

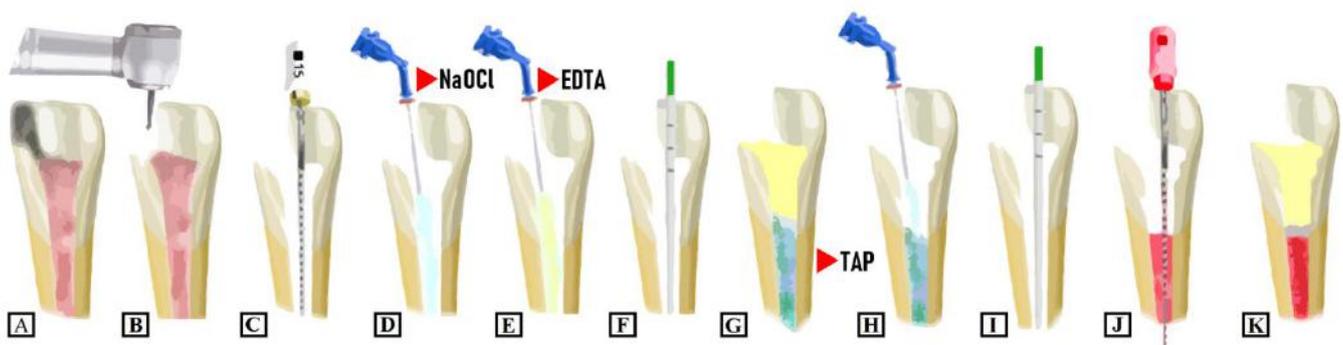
Diante do apresentado, podemos sugerir um protocolo de revascularização pulpar, baseado nas normativas da AAE (2016), visto na Figura 2, e descrito a seguir.

Primeira consulta: Aplicação da anestesia, instalação do isolamento absoluto, acesso ao conduto (Figura 2. B) e definição do comprimento de trabalho (Figura 2. C). Em seguida, realiza-se a irrigação dos condutos com 20 ml de NaOCl (Figura 2. D), nesta etapa é preferível que a irrigação seja realizada com agulhas que possuem saída lateral e extremidade vedada, a fim de prevenir extrusão do líquido irrigado através do forame. Esse processo deve ser realizado de forma passiva durante 5 minutos. Em seguida, o conduto deve ser irrigado com 20 ml de EDTA ou solução salina durante 5 minutos (Figura 2. E). Como

citado anteriormente, a utilização do hipoclorito em concentrações reduzidas obteve melhores resultados, apontando maiores taxas de sobrevivência das células troncos da papila apical (SCAPs), assim, a concentração recomendada é de 1,5% e a agulha deve estar posicionada 1mm aquém do ápice durante todas as etapas de irrigação. Após a realização do processo de desinfecção com hipoclorito e EDTA ou solução salina, o canal deve ser secado utilizando pontas de papel absorvente estéril (Figura 2. F), para evitar que haja interações entre as soluções irrigantes e a medicação. Em seguida, realiza-se a aplicação da pasta antibiótica tripla (ciprofloxacina, metronidazol e minociclina) manipulada em proporção 1:1:1 até que obtenha concentração de 0,1 a 1,0mg/ml ou hidróxido de cálcio. A medicação deve ser levada ao canal com auxílio de uma seringa, preenchendo o conduto até a junção cimento esmalte, em seguida o conduto deve ser selado com 3 a 4mm de material restaurador provisório (Figura 2. G).

Segunda consulta: Após 1 a 4 semanas da primeira consulta, o paciente deverá retornar ao consultório para avaliar se houve eliminação dos sinais e sintomas, sugerindo assim o controle da infecção. Caso não seja possível observar melhoria, o tempo de medicação poderá ser estendido ou lançar mão do uso do hidróxido de cálcio como antimicrobiano alternativo. Diante dos resultados positivos, o cirurgião-dentista deverá proceder com a anestesia sem vasoconstritor e isolamento do elemento dental, remover então a restauração provisória e realizar irrigação com 20ml de EDTA 17% (Figura 2. H). Em seguida, secar o conduto com pontas de papel absorvente estéril (Figura 2. I), o sangramento será então induzido utilizando lima K introduzida 2mm além do forame apical (Figura 2. J). O coágulo deverá preencher toda a extensão do canal até a junção cimento esmalte deixando espaço para a inserção do MTA que será recoberto por ionômero de vidro. Nessa etapa poderá ser utilizado material reabsorvível sobre o coágulo como anteparo para o MTA (Figura 2. K) (AAE, 2016).

Figura 2. Protocolo de revascularização pulpar.



Passo a passo para adequada realização da técnica de revascularização pulpar de acordo com as normas priorizadas pela Associação Americana de Endodontia (AAE). Fonte: Autores (2022).

6. Conclusão

Diante dos resultados relatados nesta revisão, conclui-se que a revascularização pulpar é uma técnica viável, funcional e de aplicabilidade relativamente fácil, devendo ser realizada principalmente em dentes jovens permanentes em que não há proporção coroa raiz adequada, com o objetivo de estabelecer o desenvolvimento contínuo da raiz, resolução da lesão periapical e até resposta positiva aos estímulos. Todavia, ainda são necessárias mais pesquisas a fim de aprimorar essa técnica visando uma melhor organização celular no interior do conduto e permitindo que o novo tecido formado seja semelhante ao tecido pulpar encontrado em dentes hígidos, tornando os resultados mais previsíveis.

Referências

AAE. (2016). *Clinical Considerations for a Regenerative Procedure*. <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf>

- Altaii, M., Richards, L., & Rossi-Fedele, G. (2017). Histological assessment of regenerative endodontic treatment in animal studies with different scaffolds: A systematic review. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*, 33(4), 235–244. <https://doi.org/10.1111/edt.12338>
- Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*, 18(3), 134–137. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x>
- Araújo, P., Silva, L. B., Neto, A., Almeida de Arruda, J. A., Álvares, P. R., Sobral, A., Júnior, S. A., Leão, J. C., Braz da Silva, R., & Sampaio, G. C. (2017). Pulp Revascularization: A Literature Review. *The open dentistry journal*, 10, 48–56. <https://doi.org/10.2174/1874210601711010048>
- Arshad, S., Tehreem, F., Rehab Khan, M., Ahmed, F., Marya, A., & Karobari, M. I. (2021). Platelet-Rich Fibrin Used in Regenerative Endodontics and Dentistry: Current Uses, Limitations, and Future Recommendations for Application. *International journal of dentistry*, 2021, 4514598. <https://doi.org/10.1155/2021/4514598>
- Bastawala, D. S., Kapoor, S., & Nathani, P. (2020). A Comparison of Coronal Tooth Discoloration Elicited by Various Endodontic Reparative Materials MTA Plus, Bio MTA+, and Biodentine: An *Ex Vivo* Study. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 13(5), 463–467. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1812>
- 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. <https://doi.org/10.1111/aej.12466>
- Couto, A. M., Espaladori, M. C., Leite, A., Martins, C. C., de Aguiar, M., & Abreu, L. G. (2019). A Systematic Review of Pulp Revascularization Using a Triple Antibiotic Paste. *Pediatric dentistry*, 41(5), 341–353.
- Cui, D., Yu, S., Zhou, X., Liu, Y., Gan, L., Pan, Y., Zheng, L., & Wan, M. (2021). Roles of Dental Mesenchymal Stem Cells in the Management of Immature Necrotic Permanent Teeth. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 666186. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.666186>
- Cvek M. (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endodontics & dental traumatology*, 8(2), 45–55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1992.tb00228.x>
- Diogenes, A., & Hargreaves, K. M. (2017). Microbial Modulation of Stem Cells and Future Directions in Regenerative Endodontics. *Journal of endodontics*, 43(9S), S95–S101. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.012>
- Eramo, S., Natali, A., Pinna, R., & Milia, E. (2018). Dental pulp regeneration via cell homing. *International endodontic journal*, 51(4), 405–419. <https://doi.org/10.1111/iej.12868>
- Friedlander, L.T., Cullinan, M.P. and Love, R.M. (2009), Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification. *International Endodontic Journal*, 42: 955-962. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01622.x> (Introdução)
- Galler, K. M., Widbiller, M., Buchalla, W., Eidt, A., Hiller, K. A., Hoffer, P. C., & Schmalz, G. (2016). EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *International endodontic journal*, 49(6), 581–590. <https://doi.org/10.1111/iej.12492>
- Kahler, S. L., Shetty, S., Andreasen, F. M., & Kahler, B. (2018). The Effect of Long-term Dressing with Calcium Hydroxide on the Fracture Susceptibility of Teeth. *Journal of endodontics*, 44(3), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.09.018>
- Law A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Journal of endodontics*, 39(3 Suppl), S44–S56. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.019>
- Li, J., Parada, C., & Chai, Y. (2017). Cellular and molecular mechanisms of tooth root development. *Development (Cambridge, England)*, 144(3), 374–384. <https://doi.org/10.1242/dev.137216>
- Lin, J. C., Lu, J. X., Zeng, Q., Zhao, W., Li, W. Q., & Ling, J. Q. (2016). Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 115(7), 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.01.010>
- Lin, L. M., & Kahler, B. (2017). A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 51(3 Suppl 1), S41–S51. <https://doi.org/10.17096/jiufd.53911>
- Lin, L. M., Huang, G. T., Sigurdsson, A., & Kahler, B. (2021). Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *International endodontic journal*, 54(6), 887–901. <https://doi.org/10.1111/iej.13471>
- Lopes, H. P., & Siqueira, J. F. (2020). *Endodontia – Biologia e técnica* (4ª ed.). Elsevier Brasil
- Martin, D. E., De Almeida, J. F., Henry, M. A., Khaing, Z. Z., Schmidt, C. E., Teixeira, F. B., & Diogenes, A. (2014). Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *Journal of endodontics*, 40(1), 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.07.026>
- Mayya, A., Bhandary, S., Kolakemar, A., & George, A. M. (2021). Management of necrotic immature permanent maxillary incisors using a modified technique of revascularisation. *BMJ case reports*, 14(3), e240203. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240203>
- Murray P. E. (2018). Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 139. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00139>
- Nagata, J. Y., Gomes, B. P., Rocha Lima, T. F., Murakami, L. S., de Faria, D. E., Campos, G. R., de Souza-Filho, F. J., & Soares, A. (2014). Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. *Journal of endodontics*, 40(5), 606–612. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.032>

- Nagaveni, N. B., Poornima, P., Mathew, M. G., Soni, A. J., & Khan, M. M. (2020). A Comparative Evaluation of Revascularization Done in Traumatized Immature, Necrotic Anterior Teeth with and without Platelet-rich Fibrin: A Case Report. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 13(1), 98–102. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1738>
- Neelamurthy, P. S., Kumar, R. A., Balakrishnan, V., Venkatesan, S. M., Narayan, G. S., & I, K. (2018). Revascularization in Immature and Mature Teeth with Necrotic Pulp: A Clinical Study. *The journal of contemporary dental practice*, 19(11), 1393–1399.
- Ostby B. N. (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta odontologica Scandinavica*, 19, 324–353.
- Petel, R., & Noy, A. F. (2021). Regenerative endodontic treatment of an immature permanent canine - A case report of a 13-year follow-up. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 39(1), 106–109. https://doi.org/10.4103/jisppd.jisppd_1_20
- Rafter M. (2005). Apexification: a review. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x>
- Ramezani, M., Sanaei-Rad, P., & Hajihassani, N. (2020). Revascularization and vital pulp therapy in immature molars with necrotic pulp and irreversible pulpitis: A case report with two-year follow-up. *Clinical case reports*, 8(1), 206–210. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2614>
- 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. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 13(Suppl 1), S886–S889. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_536_20
- Riaz, S., Azlina, A., Mahmood, Z., & Htun, A. T. (2022). Long-term treatment of dentine with triple antibiotic paste promotes stem cell viability and attachment. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(4), 630–639. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.01.007>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>
- Sheehy, E. C., & Roberts, G. J. (1997). Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. *British dental journal*, 183(7), 241–246. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809477>
- Tanase, S., Tsuchiya, H., Yao, J., Ohmoto, S., Takagi, N., & Yoshida, S. (1998). Reversed-phase ion-pair chromatographic analysis of tetracycline antibiotics. Application to discolored teeth. *Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications*, 706(2), 279–285. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00563-x](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00563-x)
- Torabinejad, M., & Turman, M. (2011). Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *Journal of endodontics*, 37(2), 265–268. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.11.004>
- Ulusoy, A. T., Turedi, I., Cimen, M., & Cehreli, Z. C. (2019). Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *Journal of endodontics*, 45(5), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.002>
- Xie, Z., Shen, Z., Zhan, P., Yang, J., Huang, Q., Huang, S., Chen, L., & Lin, Z. (2021). Functional Dental Pulp Regeneration: Basic Research and Clinical Translation. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8991. <https://doi.org/10.3390/ijms22168991>