

ENDODONTIA REGENERATIVA: REVISÃO DE LITERATURA

ENDODONTIA REGENERATIVA: REVISÃO DE LITERATURA

CARLOS ROBERTO SOUZA HIPP^{1*}, JOAQUIM CARLOS FEST DA SILVEIRA², LUIZ FELIPE GILSON DE OLIVEIRA RANGEL³, TATIANA FEDERICI DE SOUZA FEST DA SILVEIRA⁴, GESINETE GONÇALVES PINTO KLIPPEL⁵, ROSY DE OLIVEIRA NARDY⁶

1. Cirurgião Dentistas, e pós-graduando em endodontia; 2. Professor Mestre da Disciplina de endodontia do curso de odontologia da Universidade de Vassouras; 3. Professor Mestre da Disciplina de endodontia do curso de odontologia da Universidade de Vassouras; 4. Professora Mestre em Prótese Dentária do curso de odontologia da Universidade de Vassouras; 5. Professora Mestre em Ciências da Saúde do Centro Universitário de Volta Redonda; 6. Doutora em Homeopatia do Centro Universitário de Volta Redonda.

*Avenida Primavera 72, Cinco Lagos, Mendes, Rio de Janeiro, Brasil. CEP: 26700-000. carlosrobertohipp@gmail.com

Recebido em 11/02/2025. Aceito para publicação em 13/02/2025

RESUMO

A endodontia regenerativa, com ênfase na técnica de revascularização do canal radicular, tem emergido como uma alternativa significativa no manejo de dentes afetados por necrose pulpar e rizogênese incompleta. A crescente demanda por abordagens terapêuticas inovadoras busca incentivar a formação contínua de tecido mineralizado em tais dentes, facilitando a sua regeneração. O processo de revascularização do canal radicular fundamenta-se na indução de hemorragia na área periapical, o que possibilita o preenchimento do canal com um coágulo sanguíneo e células indiferenciadas. Esse fenômeno desencadeia a formação de novos tecidos, promovendo o crescimento radicular e a regeneração da polpa dental.

PALAVRAS-CHAVE: Endodontia regenerativa; necrose da polpa dentária; dentição permanente.

ABSTRACT

Regenerative endodontics, with emphasis on the technique of root canal revascularization, has emerged as a significant alternative in the management of teeth affected by pulp necrosis and incomplete rhizogenesis. The growing demand for innovative therapeutic approaches seeks to encourage the continuous formation of mineralized tissue in such teeth, facilitating their regeneration. The root canal revascularization process is based on inducing hemorrhage in the periapical area, which makes it possible to fill the canal with a blood clot and undifferentiated cells. This phenomenon triggers the formation of new tissues, promoting root growth and the regeneration of the dental pulp.

KEYWORDS: Regenerative endodontics; dental pulp necrosis; dentition, permanente.

1. INTRODUÇÃO

A endodontia é um ramo da odontologia dedicado ao estudo da polpa dentária e dos tecidos perirradiculares. Seu objetivo é compreender os processos relacionados à etiologia, diagnóstico e tratamento das doenças pulpares, além de promover sua prevenção e preservação. Tendo 4 linhas de atuação: (1) endodontia

preventiva; (2) endodontia conservadora; (3) endodontia radical e (4) endodontia regenerativa¹.

O tratamento endodôntico radical envolve a remoção da polpa dentária, seguida de um preparo biomecânico dos canais radiculares, com o objetivo de preservar a estrutura dentária remanescente, evitando a necessidade de extração e o uso posterior de próteses. A principal causa dos tratamentos endodônticos realizados no Brasil é por uma cárie dentária que atinge polpa, provocando inflamação irreversível, ou que leva à necrose¹.

Cirurgiões-dentistas enfrentaram diversos desafios ao tratar dentes permanentes imaturos com necrose pulpar, especialmente à dificuldade de realizar a limpeza mecânica com instrumentos que removem dentina². Isso ocorre porque, durante essa fase, há um alto risco de enfraquecimento das paredes do canal, que já são finos e frágeis devido à formação incompleta do ápice radicular³. Além disso, uma ampla abertura apical dificulta o fornecimento do batente mecânico necessário para confinar especificamente o material obturador dentro do canal radicular, o que aumenta o risco do seu extravasamento para os tecidos perirradiculares⁴.

Para esses casos, os tratamentos convencionais frequentemente usados incluem a aplicação de medicamentos à base de hidróxido de cálcio ou a colocação de uma barreira apical de trióxido mineral agregado (MTA), com o objetivo de induzir a apicificação e promover a formação de tecido mineralizado para a região apical⁴. Embora essas técnicas apresentem uma alta taxa de sucesso, o desenvolvimento contínuo da raiz não ocorre, e as raízes permanecem finas, frágeis e propensas a fraturas^{5,3,6}.

O sucesso do tratamento endodôntico pode ser avaliado por diversos aspectos clínicos e radiográficos, com uma taxa de sucesso variando entre 86% e 98%. Quando considerados os aspectos relacionados ao trabalho restaurador subsequente, o tratamento pode durar mais de 10 anos sem falhas ou desconforto para o paciente, mostrando-se uma abordagem terapêutica segura e eficaz na atualidade¹.

Assim, a busca pelo desenvolvimento de novos tratamentos que promovam a formação contínua de tecido mineralizado nas estruturas dentárias tem se intensificado⁷. Uma alternativa promissora para o tratamento de dentes não-vitais é a revascularização do canal radicular, uma técnica dentro da endodontia regenerativa, que visa estimular o crescimento de um novo tecido pulpar *in vitro*^{5,3}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura sobre o estudo da endodontia regenerativa, bem como da técnica de revascularização, abrangendo artigos de revisão e de pesquisa, a partir de buscas em bases de dados Pubmed, Bireme, Google acadêmico e scielo, fazendo uso de métodos de truncagem como por exemplo aspas, ponto de interrogação e parêntese; utilizando os seguintes descritores: Endodontia regenerativa.; Necrose da polpa dentária; Dentição permanente. Foram incluídos artigos publicados no período de 1993 à 2022 e escritos nas línguas inglesa e portuguesa. No início das pesquisas foram encontrados 37 artigos, os critérios de inclusão utilizados foram artigos originais, disponíveis on-line na íntegra e gratuitamente, que estavam de acordo com o tema proposto pelo trabalho, sendo excluídos aqueles que não tiveram relevância para o tema e que não estavam disponíveis de maneira gratuita, após a utilização desses métodos de inclusão e exclusão foram selecionados 26 artigos para o presente estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

A endodontia regenerativa analisa o potencial de regeneração da polpa dentária lesionada, assim como a formação, distribuição e reposição dos tecidos da dentina-polpa. As abordagens regenerativas possíveis na endodontia incluem: revascularização do canal radicular, implantes de polpa, impressão tridimensional de células, terapia com células-tronco adultas, implantes de suporte, suportes injetáveis e terapias genéticas⁹.

As orientações clínicas para os protocolos regenerativos, incluem a limpeza do sistema de canal radicular, a criação de uma estrutura que, muitas vezes, exige a criação de uma laceração do tecido ao redor da raiz para gerar um coágulo sanguíneo, assim fazendo a ativação das células-tronco dentro do canal radicular e a aplicação de um selamento coronal adequado para evitar a reinfecção¹⁰.

A abordagem mais frequentemente utilizada é a revascularização do canal radicular, também conhecida como revitalização, que é indicada para o tratamento de dentes permanentes não vitais, infectados e ainda em desenvolvimento^{9,11}.

Técnica de Revascularização Endodôntica

Os protocolos de revascularização incluem desinfecção do sistema de canais radiculares, em seguida deve-se induzir um sangramento na região periapical, afim de preencher o canal radicular com

coágulos sanguíneos gerando células indiferenciadas, induzindo a formação de novo tecido¹².

Na literatura, encontram-se duas técnicas de revascularização pulpar: uma utilizando di-hidróxido de cálcio e outra com pasta tripla de antibiótico. Ambas são realizadas em duas fases. A segunda fase ocorre de duas a três semanas após a primeira, sendo realizada somente se o dente estiver sem sintomas e apresentar uma redução visível da lesão apical¹³.

A primeira técnica de revascularização pulpar, utilizando di-hidróxido de cálcio, segue o seguinte protocolo:

1. Primeira sessão:

- Realiza-se uma anestesia local e o isolamento do dente com dique de borracha.
- Abertura da câmara pulpar para acesso ao canal (pulpotomia).
- Irrigação opcional do canal radicular com 10 ml de hipoclorito de sódio a 2,5%.
- Não há necessidade de instrumentação no canal radicular.
- Preparação e inserção de pasta de hidróxido de cálcio na câmara pulpar e na porção coronária do canal (terço ou metade do canal) com auxílio de algodão.
- Selagem da cavidade de acesso com material de preenchimento temporário.

2. Segunda sessão (após duas a três semanas, se o dente estiver assintomático e com redução da lesão apical):

- Anestesia local sem vasoconstritor e isolamento do dente.
- Acesso ao canal radicular.
- Remoção da pasta de hidróxido de cálcio e irrigação abundante com hipoclorito de sódio (NaOCl).
- Enxágue do canal com água esterilizada e secagem com cones de papel.
- Indução de sangramento apical com uma lima #15 K-file.
- Preparação e colocação de MTA (Agregado Tridimensional de Minerais) no coágulo sanguíneo, criando um selamento hermético.
- Colocação de uma bolinha de algodão úmida sobre o MTA.
- Selagem final da cavidade com um enchimento temporário.

Essa técnica visa promover a regeneração da polpa dental, estimulando a formação de novo tecido através da indução de sangramento e do uso de materiais biocompatíveis¹³.

A segunda técnica de revascularização pulpar, utilizando pasta tripla de antibiótico, segue o seguinte protocolo:

1. Primeira sessão:

- O dente é isolado com dique de borracha e, opcionalmente, desinfetado com iodo povidona a 10% (Iso-betadina).

- Abertura da câmara pulpar e irrigação do canal radicular com 20 mL de hipoclorito de sódio (NaOCl) 1,25% a 5,25%, seguido de irrigação com soro fisiológico e, por fim, com 2% de clorexidina (o tipo de irrigação pode variar conforme a preferência do profissional).
- Também não há instrumentação do canal radicular.
- O canal é seco com cones de papel.
- Insere-se a pasta tripla de antibiótico, composta por uma mistura na mesma proporção de três antibióticos: metronidazol, ciprofloxacina e minociclina, ligada com propilenoglicol. Caso seja necessário, a minociclina pode ser substituída por cefaclor para evitar a coloração do dente.
- A cavidade é selada com uma bolinha de algodão e preenchida provisoriamente.

2.Segunda sessão:

- Segue os mesmos passos da técnica anterior, com o dente sendo isolado, acesso ao canal radicular sendo mantido, e a irrigação sendo realizada com hipoclorito de sódio, soro fisiológico e clorexidina.
- A diferença principal é que, após a irrigação e secagem do canal, a pasta tripla de antibiótico não é reaplicada, sendo mantida apenas a cavidade selada com algodão e o preenchimento provisório.
- Essa técnica visa desinfetar e controlar a infecção do canal, utilizando a pasta antibiótica para eliminar bactérias e criar um ambiente favorável para a regeneração pulpar¹³.

Nas segundas sessões de ambas as técnicas, a irrigação é realizada com o objetivo de abrir espaço para o futuro coágulo sanguíneo. Durante a indução de sangramento apical, é fundamental que o dentista tenha atenção ao nível do sangue, que deve atingir a junção cimento-esmalte. Além disso, é crucial respeitar o tempo de coagulação de 15 minutos, garantindo que o coágulo se forme adequadamente para promover a regeneração pulpar¹³.

Na revascularização pulpar, após três meses de pós-operatório, o dente geralmente permanece assintomático. Cerca de nove meses depois, a radiografia revela um aumento na espessura das paredes dentinárias e o fechamento apical. Em alguns casos, o desenvolvimento da raiz e o fechamento apical também podem ser observados já após três meses¹³.

Vantagens, desvantagens, prognóstico da revascularização

A técnica de revascularização oferece diversas vantagens, como o tempo de tratamento mais curto, a redução no número de consultas e a dispensa da necessidade de obturação do canal, o que a diferencia da apicificação induzida por hidróxido de cálcio. No entanto, sua maior vantagem é a promoção do desenvolvimento contínuo da raiz, resultante do reforço das paredes dentinárias laterais por meio da deposição de tecido duro, o que favorece a estabilidade e a funcionalidade do dente a longo prazo¹².

As possíveis complicações associadas aos protocolos endodôntico regenerativos incluem: descoloração do dente, falha na formação do coágulo sanguíneo e infecção persistente no canal radicular⁸.

A Associação Americana de Endodontia (AAE) enfatiza que o protocolo para revascularização pulpar deve garantir a preservação da vitalidade da papila apical e de suas células-tronco, pois são essenciais para o sucesso do processo regenerativo¹⁴.

Um estudo revelou que houve uma quantidade significativa de células-tronco originadas do sangramento apical durante a indução de um coágulo sanguíneo em dentes imaturos, quando comparado ao número de células-tronco presentes no sangue circulante. Isso destaca a importância do coágulo como fonte de células-tronco para a regeneração pulpar¹⁵.

Pesquisadores propuseram que a sobrevivência parcial da papila apical dentária após a necrose pulpar em dentes permanentes imaturos pode ser responsável pelos bons resultados observados na revascularização pulpar^{16,17}.

Uma possível abordagem para promover a manutenção da vitalidade da papila apical seria realizar o tratamento em uma única sessão, com a indução imediata do coágulo sanguíneo. Essa estratégia poderia, além de beneficiar os resultados regenerativos, melhorar a adesão do paciente ao tratamento, ao reduzir o número de visitas necessárias¹⁷.

Em um ensaio clínico, foi realizada a indução de coágulo sanguíneo de forma imediata (Grupo A) e tardia (Grupo B) em dentes com necrose pulpar. No Grupo B, foi utilizado hidróxido de cálcio como medicação intracanal, e este grupo apresentou uma taxa de sucesso de 71%. Por outro lado, o grupo que recebeu indução imediata do coágulo (Grupo A) obteve uma taxa de sucesso de apenas 33%⁸.

A investigação da etiologia da necrose pulpar e a definição do estágio de formação da raiz no momento do início do tratamento são fundamentais, pois esses fatores influenciam diretamente a escolha do tratamento. Um estudo revelou que, entre os dentes selecionados para protocolos de endodontia regenerativa, 79% tinham o trauma como causa da necrose. Além disso, todos os casos de sucesso ocorreram em dentes que estavam no estágio 9 de desenvolvimento da raiz, segundo a classificação de Nolla⁸.

4. DISCUSSÃO

A abordagem tradicional para tratar dentes com polpa não vital, utilizando hidróxido de cálcio, tem mostrado bons resultados ao longo do tempo¹⁸. No entanto, essa técnica apresenta algumas limitações, como o longo período de espera para a formação da barreira apical de tecido mineralizado, que pode variar entre 6 e 18 meses. Além disso, é necessário acompanhar o progresso do tratamento a cada três meses, o que pode comprometer a adesão do paciente devido à frequência das consultas¹⁹. Por essa razão, as técnicas regenerativas em endodontia, como a revascularização pulpar, têm sido amplamente

investigadas como alternativas para superar essas dificuldades e otimizar os resultados.

O sucesso da revascularização pulpar depende de três fatores fundamentais: a desinfecção eficaz do canal radicular, a presença de um coágulo sanguíneo e o selamento adequado da cavidade coronária²⁰. Já a regeneração de tecido funcional exige três elementos principais: células-tronco, fatores de crescimento e o coágulo sanguíneo²¹.

A avaliação do estágio de formação da raiz e da etiologia, como discutido anteriormente, são fatores cruciais para orientar as decisões terapêuticas. Em resumo, ainda é prematuro fazer qualquer conclusão ou sugerir um protocolo específico. É evidente que mais dados são necessários antes que seja possível atender aos requisitos de tamanho amostra².

A citotoxicidade dos irrigantes intracanais usados em tratamentos regenerativos endodônticos tem mostrado que tanto a clorexidina quanto o hipoclorito de sódio inibem a aderência das células-tronco às paredes da dentina. Em contraste, o EDTA favorece a adesão e diferenciação das células-tronco, e esse efeito ocorre mesmo após o uso de clorexidina e hipoclorito de sódio²². O uso de antibióticos intracanais em concentrações elevadas pode inibir o crescimento das células-tronco e causar sua morte. Outros medicamentos intracanais, quando utilizados em altas concentrações, também têm sido alvo de questionamentos. Por outro lado, o hidróxido de cálcio facilita o crescimento das células-tronco e é mais facilmente removido das paredes dentinárias em comparação com as pastas que contêm tetraciclina²³.

Diversos estudos têm evidenciado que a descoloração dentária é um problema significativo após o tratamento endodôntico regenerativo²⁴. Essa questão é particularmente preocupante em dentes anteriores traumatizados, onde a estética desempenha um papel central nas expectativas do paciente. A descoloração está comumente associada ao uso de pastas antibióticas triplas contendo minociclina, embora também tenha sido observada com o uso de hidróxido de cálcio. O MTA, frequentemente empregado como barreira intacanal, também pode causar descoloração²⁵. Portanto, é fundamental que os pacientes sejam informados de que a alteração na cor dos dentes está frequentemente relacionada a procedimentos de regeneração endodôntica, como mencionado nas diretrizes da Associação Americana de Endodontia¹⁴.

É amplamente reconhecido que a qualidade da restauração do canal radicular pode ser comprometida na presença de bactérias residuais, pois essas podem se proliferar e, eventualmente, causar reinfecção. Assim, é fundamental garantir um sistema imunológico saudável, uma desinfecção eficiente do canal e um selamento adequado, tanto coronário quanto apical, para evitar a recontaminação¹³.

Com base nas abordagens de revascularização pulpar discutidas até o momento, é recomendado, antes de proceder com a abertura do dente, isolar a área com um dique de borracha e desinfetá-la com iodo povidona

a 10% (iso-Betadine), a fim de reduzir ao máximo a carga bacteriana presente na cavidade oral. Após a abertura da câmara pulpar, não se deve realizar instrumentação do canal radicular, a fim de preservar as paredes dentinárias e as células-tronco presentes em suas superfícies¹³.

Há mais de uma década, a Associação Americana de Endodontia tem incentivado a adoção de procedimentos endodônticos regenerativos. O número e o impacto das publicações nesta área cresceram consideravelmente nos últimos anos. Embora as pesquisas busquem gerar altos níveis de evidência científica, muitos profissionais têm se baseado em relatos de casos publicados para desenvolver suas próprias abordagens regenerativas. No curto prazo, dentes necróticos imaturos podem ser tratados com sucesso por meio de métodos regenerativos, mas os resultados a longo prazo ainda permanecem incertos².

Uma revisão sistemática inicial incluiu 114 artigos. No entanto, após um rigoroso processo de exclusão de estudos que não atenderam aos critérios estabelecidos, apenas dois artigos foram mantidos. Assim, ainda há uma clara escassez de estudos que comprovem a eficácia da revascularização pulpar³.

Um estudo classificou os resultados da revascularização pulpar em cinco tipos de cicatrização possíveis, que variam desde a continuação normal da formação da raiz até a calcificação severa e a formação de tecido duro após os procedimentos regenerativos²⁶. Isso nos leva à conclusão de que, embora haja esforços consideráveis para estabelecer diretrizes clínicas, muitas variáveis precisam ser levadas em conta ao selecionar um protocolo e ao planejar um estudo clínico. Observa-se que, até o momento, apenas alguns ensaios clínicos foram publicados, e muitos ainda estão em andamento².

Além disso, ainda existem muitas dúvidas sobre as técnicas regenerativas, como por exemplo: É possível aplicar essa técnica de forma eficaz em uma única consulta? São necessários medicamentos intracanais entre as consultas? O tratamento torna os dentes mais suscetíveis a fraturas? Pode-se realizar movimentação ortodôntica nos dentes tratados? Que tipo de tecido é gerado quando as polpas se regeneram? Quais são os critérios para a seleção dos casos?

Para fornecer respostas confiáveis a essas perguntas, é imprescindível a realização de ensaios clínicos randomizados que garantam maior evidência científica².

5. CONCLUSÃO

A endodontia regenerativa utiliza princípios da engenharia de tecidos pulpare para restaurar a saúde dos canais radiculares, promovendo o desenvolvimento contínuo da raiz e dos tecidos ao redor. O conhecimento dos endodontistas sobre biologia da polpa, traumatologia dentária e engenharia de tecidos pulpar pode ser aproveitado para aplicar abordagens regenerativas em dentes permanentes com necrose, permitindo o crescimento contínuo das raízes, o aumento da espessura da dentina e o fechamento do ápice radicular. Esses avanços na regeneração do

complexo polpa-dentina têm um grande potencial para preservar a dentição natural, sendo este o objetivo principal do tratamento endodôntico.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Assis AVA, Alves-Silva EG, Dametto FR. Endodontia regenerativa: revisão integrativa. *Res., Soc. Dev.* 2022; 11(13):1-18.
- [2] Botero TM, Tang X, Gardner R *et al.* Clinical evidence for regenerative endodontic procedures: immediate versus delayed induction. *J Endod.* 2017; 43(9):75-81.
- [3] Cabral CSL, Genizelli LO, Cruz GZ *et al.* Tratamento de dentes com rizogênese incompleta após procedimentos regenerativos ou de apicificação: uma revisão sistemática de literatura. *Rev Bras Odontol.* 2016; 73(4):336-9.
- [4] Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N *et al.* Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod.* 2013;39(3):319-26.
- [5] Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol.* 2005;21(1):1-8.
- [6] Flanagan TA. What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Aust Endod J.* 2014; 4:95-100.
- [7] Hargreaves KM, Giesler T, Henry M *et al.* Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold. *J Endod.* 2008; 34(7):51-6.
- [8] Botero TM, Tang X, Gardner R *et al.* Clinical evidence for regenerative endodontic procedures: immediate versus delayed induction. *J Endod.* 2017; 43(9):75-81.
- [9] Lin LM, Kahler B. A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017; 51(31):41-51.
- [10] Bezin T, Sonmez H. Review of current concepts of revascularization/revitalization. *Dent Traumatol.* 2015; 31(4):267-73.
- [11] Aggarwal V, Miglani S, Singla M. Conventional apexification and revascularization induced maturogenesis of two non-vital, immature teeth in same patient: 24 months follow up of a case. *J Conserv Dent.* 2012; 15(1):68-72.
- [12] Shah N, Logani A, Bhaskar U, Aggarwal V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infeced, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *J Endod.* 2008; 34(8):919-25.
- [13] Namour M, Theys S. Pulp revascularization of immature permanent teeth: a review of the literature and a proposal of a new clinical protocol. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014:737503.
- [14] Menegassi LV, Silva LAH, Pagliosa A. Endodontia regenerativa em dentes permanentes com rizogênese incompleta e presença de necrose pulpar. *J Multidiscipl Dent.* 2021; 11(1):181-6.
- [15] Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM *et al.* Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod.* 2011; 37(2):133-8.
- [16] Huang GT-J, Sonoyama W, Liu Y, Liu H *et al.* The hiddentreasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod.* 2008; 34(6):645-51.
- [17] McTigue DJ, Subramanian K, Kumar A. Case series: management of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *Pediatr Dent* 2013; 35(1):55-60.
- [18] Al Ansary MAD, Day PF, Duggal MS *et al.* Interventions for treating traumatized necrotic immature permanent anterior teeth: inducing a calcific barrier & root strengthening. *Dent Traumatol.* 2009; 25(4):367-79.
- [19] Nosrat A, Homayounfar N, Oloomi K. Drawbacks and unfavourable outcomes of regenerative endodontic treatments of necroticimmature teeth: a literature review and report of a case. *J Endod.* 2012; 38(10):1428-34.
- [20] Vijayaraghavan R, Mathian VM, Sundaram AM *et al.* Triple antibiotic paste in root canal therapy. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012; 4(Suppl 2):230-3.
- [21] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993; 260(5110): 920-6.
- [22] Martin DE, Almeida JF, Henry MA *et al.* Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod.* 2014; 40(1):51-5.
- [23] Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB *et al.* Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *J Endod.* 2014; 40(8):1172-7.
- [24] Kahler B, Rossi-Fedele G. A review of tooth discoloration after regenerative endodontic therapy. *J Endod.* 2016; 42(4):563-9.
- [25] Ioannidis K, Mistakidis I, Beltes P *et al.* Spectrophotometric analysis of coronal discoloration induced by grey and white MTA. *Int Endod J.* 2013; 46(2):137-44.
- [26] Chen MY-H, Chen K-L, Chen C-A *et al.* Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/ abscess to revascularization procedures. *Int Endod J.* 2012; 45(3):294-305.