



Caroline Araujo Silva

TERAPIA ENDODÔNTICA REGENERATIVA: RELATO DE CASO

São Luís, Ma

2023

Caroline Araujo Silva

TERAPIA ENDODÔNTICA REGENERATIVA: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao programa de especialização do Instituto Pós Saúde, vincula Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como parte dos requisitos para obtenção do título de endodontista.

Orientador (a): Prof. Ms Esp Denise Silva Cortez Gianezzi

São Luís, Ma

2023

Trabalho de conclusão de curso intitulado: **Terapia Endodôntica Regenerativa, um relato de caso**, da aluna **Caroline Araujo Silva**

Aprovada em / / pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. Fernando dos Reis

Profa. Ms Esp Denise Silva Cortez Gianezzi

Profa. Ms. Beatriz Sawaya

São Luís, 27 de janeiro de 2023

Faculdade Seta Lagoas - FACSETE
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170 _ Set Lagoas, MG
Telefone (31) 3773 3268 - www.facsete.edu.br

RESUMO

Outrora dentes com ápice incompleto e necrose pulpar decorrente de um trauma ou doença cárie, eram tratados tradicionalmente através das técnicas de apicificação, seja com uso de hidróxido de cálcio ou plug apical de MTA. Apesar dos materiais apresentarem biocompatibilidade com os tecidos dentais, sabe-se que ambas as técnicas apresentam como principais desvantagens a não indução da maturação radicular, bem como, continuidade da formação apical e aumento da espessura das paredes dentinárias. Como forma de suprir essas falhas, muitas pesquisas passaram a surgir no campo da engenharia dos tecidos, surgindo assim a terapia endodôntica regenerativa. Esta visa formar uma matriz tridimensional no interior do dente, composta principalmente por células troncos, fatores de crescimento e scaffolds. O objetivo dessa abordagem de tratamento é proporcionar a neo-formação de um tecido vital, que possibilite que as estruturas que foram danificadas sejam restabelecidas e assim o dente acometido apresentará maior resistência a fraturas, por exemplo.

Palavras Chaves: Regeneração pulpar, Apicificação, Engenharia dos tecidos, Ápice Incompleto, Scaffold.

ABSTRACT

Formerly teeth with incomplete apex and pulpal necrosis resulting from trauma or caries disease, were traditionally treated through apexification techniques, either using calcium hydroxide or MTA apical plug. Although the materials are biocompatible with dental tissues, it is known that both techniques had the main disadvantages of not inducing root maturation, as well as continuity of apical formation and increased thickness of dentin walls. As a way to overcome these flaws, many researches began to appear in the field of tissue engineering, thus emerging regenerative endodontic therapy. This aims to form a three-dimensional matrix inside the tooth, composed mainly of stem cells, growth factors and scaffolds. The objective of this treatment approach is to provide the neo-formation of a vital tissue, which allows the structures that were damaged to be reestablished and thus the affected tooth will present greater resistance to fractures, for example.

Keywords: Pulp regeneration, apexification, tissue engineering, incomplete apex, scaffold.

SUMÁRIO

1. Introdução	5
2. Revisão de Literatura	7
2.1 Complexo Dentino-Pulpar	7
2.1.2 Técnicas de Apicificação (Hidróxido de Cálcio e MTA):	7
2.1.3 Terapia Endodôntica Regenerativa:	8
2.1.4 Tríade da Regeneração Pulpar:	8
2.1.5 Fatores Primordiais no Sucesso do Tratamento	9
3. Relato de Caso	11
4. Discussão	16
5. Conclusão	22
6. Referências	23

1. INTRODUÇÃO

A etiologia mais comum em dentes com necrose e ápice incompleto é o trauma dental. O feixe vículo-nervoso diante de um trauma é rompido e conseqüentemente o dente ainda em formação, tem seu crescimento interrompido. Esse cenário representa um grande desafio para os endodontistas, tendo em vista, que as paredes finas e friáveis tornam o preparo químico-mecânico mais difícil tanto e também a determinação precisa do comprimento real de trabalho (CRT) e posteriormente obturação do conduto.

Por muitos anos esses dentes foram tratados pelas técnicas convencionais de apicificação, seja através das múltiplas trocas de medicação a base hidróxido de cálcio ou formação de um tampão apical de agregado trióxido mineral (MTA) (Frank, 1966 e Heithersay e Mayne, 1975 e Rafter 2005). Estas têm como finalidade induzir a formação de uma barreira apical de tecido duro.

Sabe-se que as trocas prolongadas de curativos a base de hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2) tem bons resultados na literatura, mas, também é visto que devido às propriedades higroscópicas e proteolíticas do Ca(OH)_2 além de dissecar as proteínas dentinárias, também diminui o módulo de elasticidade das paredes do canal radicular, tornando o dente mais suscetível a fraturas (Rafter, 2005 e Andreasen; Farik; Munksgaard, 2002).

O plug apical de MTA apesar de diminuir o tempo de duração do tratamento também apresenta as mesmas desvantagens do curativo a base de Ca(OH)_2 . Isto é, além de também conferir enfraquecimento a dentina, não permite a continuidade da formação radicular, bem como o aumento da espessura das paredes dentinárias e completo fechamento apical (Twati *et al.*, 2009).

Desse modo, em 2001 surge uma nova proposta de tratamento para dentes com necrose, ápice imaturo e periodontite apical: revascularização (Iwaya; Iwaka; Kubota, 2001). Mais tarde surge a terminologia revitalização, porque os tecidos regenerados não eram apenas vasos sanguíneos, mas também tecidos moles e duros (Huang & Lin 2008a). E em 2007, adota-se o termo endodontia regenerativa (RET) pela American Association of Endodontists (Murray; Garcia-Godoy; Hargreaves, 2007).

A endodontia regenerativa baseia-se na engenharia dos tecidos, através da aplicação da tríade: células-tronco, scaffold biomimético e fatores de crescimento no interior do canal radicular, visando regenerar o tecido pulpar outrora danificado geralmente por trauma. Mas este também pode ter sido danificado por infecção ou anomalias de desenvolvimento (Nakashima e Akamine, 2005).

O protocolo inicial de revascularização foi proposto por Banchs e Trope (2004) com base em experimentos observados em dentes reimplantados revascularizados (Kling; Cvek; Mejare, 1986), este consiste na desinfecção do canal radicular e indução do coágulo sanguíneo. Também utilizavam a pasta tri-antibiótica, mas, devido ao potencial de escurecimento da coroa do dente com a minociclina, surgiu a pasta bi-antibiótica (ciprofloxacino+metronidazol).

Atualmente ainda não existe um protocolo definido para terapia endodôntica regenerativa (RET), mas estudos constantes têm sido realizados com a finalidade de padronizar a melhor scaffold, medicação intracanal, protocolo de irrigação e até mesmo se é mais viável tratar em sessão única ou múltiplas sessões.

2. Revisão de literatura

2.1 Complexo Dentino-Pulpar

Dentre as funções da polpa dental, tem-se a função formativa. E sabe-se que a formação completa da estrutura dental, principalmente o desenvolvimento radicular, depende da vitalidade pulpar. Essa é revestida em sua periferia por uma camada de células odontoblásticas, que por sua vez são responsáveis por secretar uma matriz de colágeno que irá se mineralizar e dará origem a dentina (Dimitrova-Nakov *et al.*, 2014).

Outros componentes essenciais na formação e maturação radicular são os restos epiteliais de malassez (RET) que se originam da bainha epitelial de Hertwig (HERS), um dano a esta estrutura interrompe o desenvolvimento radicular (Nagata, 2014).

Toda essa interface dentina-polpa é interligada por meio dos túbulos dentinários e essas estruturas podem ser danificadas principalmente por cárie ou trauma, sendo o último a causa mais comum (Namour M e Theys S, 2014).

Deste modo, a perda precoce das funções pulpares irá cessar a deposição de dentina e conseqüentemente a raiz terá seu crescimento interrompido, instalando assim um quadro de rizogênese incompleta associada a necrose pulpar (Namour e Theys, 2014).

Um dente com rizogênese incompleta representa um grande desafio para os endodontistas, pois, suas paredes são finas e friáveis e assim possuem maior risco de fratura. E também dificulta as demais etapas do tratamento endodôntico, bem como, o preparo químico mecânico, odontometria e obturação, devido ao ápice estar aberto (Alobaid *et al.*, 2014).

2.1.2 Técnicas de Apicificação: Hidróxido de Cálcio e Plug Apical de Mta

Outrora, as primeiras opções de tratamento para esse quadro clínico era a apicificação com hidróxido de cálcio ou plug apical de MTA. A primeira consiste em trocas a longo prazo de medicação intracanal com a finalidade de induzir a formação de uma barreira mineralizada, mas apresenta como desvantagem o tempo de tratamento, risco de reinfecção e enfraquecimento da estrutura dental (Alobaid *et al.*, 2014).

A segunda modalidade, é a formação de uma barreira artificial na região apical promovendo a redução do número de sessões do tratamento, está possui melhores resultados se comparada a primeira opção (Jia- Cheng Lin, *et al.*, 2016).

Ambos os tratamentos acima não promovem a continuidade da formação radicular e nem o aumento da espessura das paredes dentinárias, logo, o risco de fratura dental ainda (Silujjai e Linsuwanont, 2017).

2.1.3 Terapia Endodôntica Regenerativa

Uma nova abordagem de tratamento vem sendo pesquisada devido ao seu potencial formativo, possibilitando o completo desenvolvimento da raiz e também o aumento da espessura das paredes do dente, minimizando os riscos de fratura do elemento dental (Iwaya; Iwaka; Kubota, 2001).

Segundo a Associação Americana de Endodontia (AEE) o tratamento inicial de escolha atualmente para dentes imaturos, é a revascularização pulpar (Associação Americana de Endodontia, 2013).

Essa modalidade de tratamento foi descoberta nos anos 60, nomeada como procedimento endodôntico regenerativo. Foi observado através dos estudos realizados por Nygaard-Ostby e Hjortdal, a formação de um novo tecido vital após a sobre-instrumentação para estimular o sangramento intracanal (coágulo sanguíneo) em dentes vitais e não vitais (Kontakiotis *et al.*, 2014).

2.1.4 Tríade da Regeneração Pulpar

As técnicas de revascularização pulpar são descritas como processos de bases biológicas com intuito de substituir estruturas danificadas como, dentina, raiz e células do complexo dentino-pulpar e três fatores são cruciais para a eficácia da técnica: coágulo sanguíneo (arcabouço), células estaminais e fatores de crescimento (Langer e Vacanti, 1993).

O coágulo sanguíneo tem como finalidade servir de base para formação de um arcabouço tridimensional (scaffold) que dará suporte ao crescimento e diferenciação celular e então formar um novo tecido vital (Dotto, 2006). Ele é rico em fatores de crescimento essenciais no crescimento e maturação dos odontoblastos, fibroblastos e cementoblastos (Wang Q. *et al.*, 2007).

Outros tipos de scaffolds tem sido estudado como o PRP (plasma rico em plaquetas) e PRF (Plasma rico em fatores de crescimento), mas requer a remoção de sangue venoso do paciente para proporcionar a formação de uma matriz tridimensional de fibrina. Tornando o procedimento mais complexo e oneroso (Shivashankar *et al.*, 2012).

Acredita-se que as principais fontes de células estaminais têm origem na papila apical e no ligamento periodontal e possuem duas propriedades essenciais, que é a capacidade de auto-renovação e de se diferenciarem em outras células (Srisuwan *et al.*, 2012). E o objetivo dessas é reparar, substituir ou melhorar tecidos ou órgãos que foram danificados (Jadhav; Shah; Logani, 2012).

Os fatores de crescimento provavelmente são liberados das plaquetas e da dentina, esses são proteínas que atuam como sinalizadores para iniciar a indução da diferenciação e crescimento de células e assim formar um tecido novo (Alcade, 2014).

2.1.5 Fatores primordiais no sucesso do tratamento

Quanto ao protocolo de tratamento, ainda não existe um consenso na literatura. Contudo, alguns pontos chaves durante a realização do tratamento devem ser seguidos para assegurar o sucesso: desinfecção (Irrigação e medicação), indução do Sangramento e blindagem final (Branch e Trope 2004).

A desinfecção deve ser realizada através de soluções irrigadoras que apresentem propriedades bactericidas e bacteriostáticas, como Hipoclorito de Sódio (NaOCl), em baixas concentrações devido à possível citotóxicidade as células do ligamento periodontal e da papila apical. O EDTA é preconizado na segunda sessão e geralmente última etapa do tratamento, devido ao seu papel de estimular a liberação de fatores de crescimento que ficam aprisionados na dentina (Galler *et al.*, 2011 e Trevino *et al.*, 2011).

A medicação mais utilizada em estudos é a combinação de antibióticos, tendo em vista sua capacidade de penetrar nos túbulos dentinários e erradicar as bactérias. Anteriormente preconizava-se a pasta tripla antibiótica (ciprofloxacina, metronidazol e minociclina), mas devido ao potencial de manchamento dental da minociclina, a solução foi a troca desta por clindamicina ou o uso da pasta dupla antibiótica) ou outra alternativa bem documentada na literatura é o uso do hidróxido de cálcio (Fouad, 2011).

Após a desinfecção do sistema de canais é realizado a indução do sangramento através da introdução de uma lima tipo K pré-curvada além do ápice, este deve preencher o conduto até 3mm abaixo da junção cimento, criando um ambiente favorável para regeneração pulpar (Nosrat; Seifi; Asgary, 2011).

E a etapa final do tratamento consiste na blindagem dupla realizado realizada primeiro com MTA na embocadura, devido suas propriedades de biocompatibilidade e condutoras de formação de tecido e por fim a resina composta é inserida (Ma J, *et al.*, 2011).

3. Relato de Caso

Paciente do gênero masculino, 11 anos, residente na cidade de São-Luís. Foi encaminhado a clínica de especialização do instituto pós-saúde para tratamento do dente 21 com histórico de trauma dental e rizogênese incompleta. O paciente compareceu na clínica no dia 24/11/2021, onde inicialmente foi realizado exame de imagem, testes de vitalidade e percussão e preenchimento da ficha clínica.

Durante o exame intra-oral foi observado presença de fístula na frente do dente 11. O dente já havia sido previamente acessado e apresentava uma fratura ao nível de coroa (terço médio para incisal). Ao realizar o teste de sensibilidade ao frio com Endo-Ice (Maquira, Maringá PR) a resposta foi negativa, mas no teste de percussão vertical a resposta obtida foi positiva.

No exame de imagem foi observado a presença de uma área radiolúcida circunscrita na região de ápice, indicativo de lesão periapical. Também foi constatado nesse exame que devido ao trauma pulpar o dente teve seu crescimento cessado e as paredes do dente estavam muito finas e ápice incompleto. Deste modo, o diagnóstico obtido foi de Abscesso Crônico em um dente com rizogênese incompleta.



Figura 1: Imagem radiográfica inicial do dente 11 (24/11/2021)

Na primeira sessão do tratamento foi realizado anestesia do nervo alveolar superior anterior com lidocaína 2% com epinefrina, na concentração de 1:100.000 e a cavidade de acesso foi realizada com broca esférica 1012HL, 1014HL e Endo-Z, obedecendo a forma de contorno preconizada na literatura (Triângulo com a base voltada para a incisal). Posteriormente o dente em questão (dente 11) foi isolado com dique de

borracha e o protocolo de irrigação foi iniciado: 20 ml de hipoclorito de sódio à 2,5% + 5ml de EDTA a 17% (Biodinâmica) e estas soluções foram ativadas com inserto ultrassônico E1 (Helse). Em seguida o conduto foi irrigado com 5ml de soro fisiológico e seco com pontas de papel absorvente. Vale ressaltar que a odontometria do dente foi de 19mm, obtida através de localizador foraminal (Easy Bassi) e lima manual #60.



Figura 2: Irrigação com Hipoclorito de Sódio 2,5%



Figura 3: Ativação com ultrassom (Ponta E1, Helse)



Figura 4: Odontometria



Figura 5: Localizador Foraminal (Odontometria)

A medicação de escolha foi manipulada em farmácia (Farmácia Formula e Ação) formando uma pasta dupla antibiótica de: Ciprofloxacina 500mg com Metronidazol 400mg, diluídos em soro fisiológico estéril, deixada por um período de 3 semanas. O conduto foi selado com uma tripla blindagem de Ionofast (Biodinâmica), Resina master flow (Biodinâmica) e Resina Composta Llis (FGM).



Figura 6: Manipulação da Pasta Dupla Antibiótica (Ciprofloxacina + Metronidazol) com Soro fisiológico estéril.

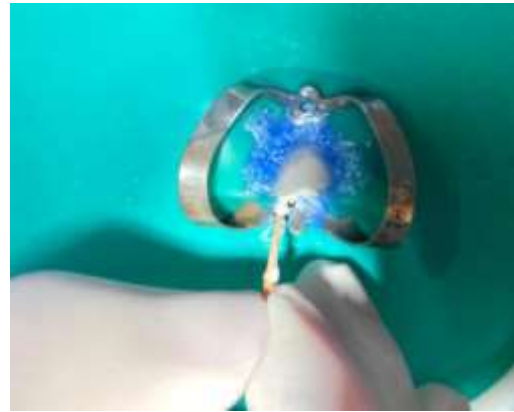


Figura 7: Inserção da medicação no conduto.



Figura 8: Radiografia pós medicação e blindagem do conduto radicular.

A segunda consulta, revascularização propriamente dita, aconteceu no dia 14/12/2021. O paciente apresentava-se sem sintomatologia dolorosa e ausência de fístula. Prosseguimos então com o acesso endodôntico e isolamento absoluto do dente obedecendo os mesmos critérios da primeira sessão. O Anestésico de escolha foi mepivacaína 3% sem vasoconstrictor (Mepivalem 3%), utilizando a técnica infiltrativa do nervo alveolar superior anterior. O conduto foi irrigado com 20 ml de hipoclorito de sódio e 5ml de EDTA a 17%, ambos ativados com inserto ultrassônico E1 (Helse).

A indução do sangramento no canal radicular ocorreu através da introdução de uma lima tipo K pré-curvada 2mm além do forame apical e o tempo de formação do coágulo até a junção amelocementária foi de menos de 1 minuto. Esperou-se um tempo de 3 minutos para então realizar a blindagem com Hidróxido de cálcio p.a (Biodinâmica), Ultracal (Ultradent), Ionofast (Biodinâmica) e por fim Resina Composta Llis (FGM) com

condicionamento ácido (Allprime) e adesivo (Ambar, FGM). O paciente foi acompanhado no período de 2 meses, 5 meses, 9 meses, 1 ano e 2 anos.



Figura 9: Indução do sangramento no conduto.



Figura 10: Inserção do Ultracall na embocadura (Blindagem).

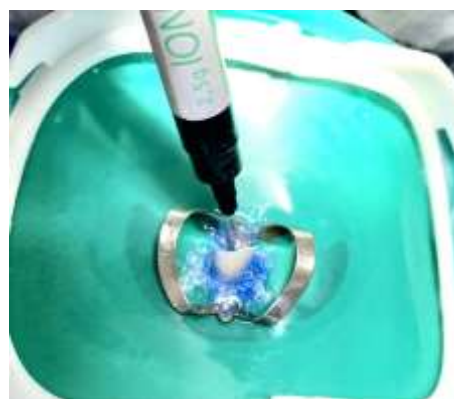


Figura 11: Inserção do Ionofast embocadura (Blindagem).



Figura 12: Ataque Ácido



Figura 13: Condicionamento adesivo



Figura 14: Restauração em Resina Composta



Figura 15: Radiografia do dia 14/02/2022



Figura 16: Radiografia do dia 17/05/2022



Figura 17: Radiografia do dia 22/09/2022

4. Discussão

Tradicionalmente dentes imaturos com polpa necrótica são tratados por meio da apicificação com trocas de hidróxido de cálcio (CaOH₂) ou formação de uma barreira artificial por meio da inserção do plug apical de MTA. Segundo os autores Rafter (2005) e Chala; Abouqal; Rida (2011), ambos são tratamentos biologicamente compatíveis. Mas não apresentam a capacidade de recuperar os tecidos danificados e nem possibilitam a continuidade da maturação radicular (Kim SG *et al.*, 2018).

O pioneirismo da terapia endodôntica regenerativa se deu através dos estudos experimentais nos anos de 1961 e 1971 de Nygaard-Ostby e Nygaard-Ostby; Hjortdal, contudo, somente em 2001 o conceito de revascularização foi aplicado clinicamente por Iwaya; Ikawa; Kubota para tratar dentes necróticos com ápice aberto e tratos sinusais.

Na literatura endodôntica, algumas nomenclaturas são utilizadas para denominar o tratamento: revascularização, revitalização ou regeneração são alguns sinônimos. Revascularização foi utilizada por Iwaya; Ikawa; Kubota (2001), mas, Huang *et al.* (2008) definiram como revitalização pulpar, pois além de vasos sanguíneos, tecidos duros e moles também eram formados. E mais recente em 2007, a Academia Americana de Endodontia (AAE) nomeou como Endodontia regenerativa (RET), devido a aplicabilidade dos pilares da engenharia dos tecidos.

De acordo com AAE define que dentes com ápice aberto e necrose pulpar devem ser tratados com a endodontia regenerativa. No entanto, segundo a classificação de Cvek (1992), que avalia o desenvolvimento radicular através de estágios, alguns dentes podem ou não se encaixar no tratamento regenerativo.

Além do comprimento radicular alguns autores afirmam que o tamanho do forame apical também influencia no sucesso da RET, eles divergem no que se refere ao tamanho do diâmetro ideal para que a regeneração pulpar seja alcançada com sucesso.

Andreasen e Daugaard (1991) concluíram através de estudos em dentes transplantados que forames menores que 1 mm apresentava imprevisibilidade na RET. Entretanto, foi observado que dentes com diâmetros menores, bem como 0,5 mm obtiveram êxito, mas que acima de 1mm a maturação radicular era maior, segundo Estefan *et al.* (2016).

Para a regeneração pulpar acontecer, o controle da infecção é imprescindível. Devido a fragilidade radicular e espessura fina das paredes, a instrumentação mecânica é contraindicada, logo, o desbridamento químico é o principal meio de desinfecção. Como se sabe, o hipoclorito de sódio (NaOCl) é o irrigante mais comumente utilizado na Endodontia, assim como na RET, suas propriedades bactericidas e sua capacidade de dissolver matéria orgânica (Diogenes *et al.*, 2014).

Vários protocolos de desinfecção com diferentes concentrações de NaOCl tem sido descrito na literatura, embora este apresente vantagens citadas acima, é importante ressaltar que esse irrigante possui efeitos citotóxicos aos fibroblastos e as células troncos, interferindo na capacidade de diferenciação e proliferação destas. Isso acontece devido a essa solução irrigadora causar diminuição nos níveis de carbono, nitrogênio e desmineralização quando utilizado em concentrações elevadas (Marending *et al.*, 2007).

Em um estudo realizado por Martin *et al.* (2014), diferentes concentrações de hipoclorito de sódio foram testadas frente a sobrevivência das células troncos sem que essa solução perca significativamente suas boas propriedades. Nesse estudo observou-se que as baixas concentrações do irrigante, 0,5% até 3%, resultou em sobrevivências semelhante das células, com significativa sobrevivência das mesmas. Enquanto a sobrevivência das células com o irrigante a 6% foi diminuída. O EDTA a 17%, segundo o estudo reverteu os efeitos do uso isolado do hipoclorito de sódio, sendo esse efeito totalmente revertido em soluções de baixa concentração e quando se refere a concentração de 6% o efeito foi revertido apenas parcialmente.

Nagata (2014) e Chen *et al.* (2012), utilizaram em suas pesquisas concentrações de NaOCl a 5,25% e 6% respectivamente. Comprovando mais uma vez que ainda não existe consenso na literatura no que se refere ao protocolo de tratamento na endodontia regenerativa.

O uso de formulações antibióticas como medicação na endodontia tem sido relatado por décadas, antes mesmo de documentarem seu uso na RET (Rule DC; Winter BG, 1966 e Iwaya; Ikawa; Kubota, 2001). Essas são fontes complementares de desinfecção e nos protocolos de regeneração pulpar a pasta antibiótica sempre esteve presente, em 1996 foi desenvolvida por Hoshino *et al.* a pasta tripla antibiótica (TAP) que consistia na combinação de 3 antibióticos: metronidazol, ciprofloxacina e minociclina. Através

desse estudo foi observado que essa pasta conseguia eliminar uma quantidade significativa de bactérias, além de ter uma excelente penetrabilidade nas camadas mais profundas da dentina.

Contudo, ao longo dos anos foi notado que a TAP apresentava efeitos indesejáveis devido a sua ampla penetração, como manchamento dental por ação da minociclina e efeito residual prolongado que pode ser citotóxico as células tronco. Bakhtiar *et al.* (2017), sugeriu como alternativa a minociclina a troca pelo cefaclor, com o objetivo de diminuir a chance de mudança na coloração do dente.

Outra solução aos efeitos indesejáveis da pasta tripla antibiótica de Hoshino seria a pasta dupla antibiótica (DAP) composta apenas por metronizadol e ciprofloxacina. Em um estudo comparativo dos efeitos antimicrobianos e antibacterianos da DAP em concentrações de 1 mg/ml e 5mg/ml sobre o biofilme, conclui-se que ambas concentrações apresentam efeitos antibacteriano significativo sobre o biofilme, mas a concentração de 1mg/ml não conseguiu eliminar totalmente as bactérias e nem apresentou um efeito residual prolongado tão significativo se comparado a concentração de 5mg/ml (Jacobs *et al.*,2016).

A combinação de múltiplos antibióticos, como na TAP e DAP, tem mecanismo de ação e efeitos adversos desconhecidos e a resistência bacteriana a esses antibióticos, utilizados mesmo que em um curto período de tempo tem sido bem documentada na literatura (Kim *et al.*, 2018 e Perron; Kryazhimsky; Buckling, 2012). A concentração dessas pastas também tem sido questionada devido a citotoxicidade as células tronco remanescentes, segundo a AAE concentrações superiores a 1mg/ml não devem ser utilizadas na RET (AAE 2016).

A Sociedade Europeia de Endodontia (ESE) declarou-se a favor do uso do hidróxido de cálcio como medicação intracanal (Galler *et al.*, 2016) na terapia endodôntica regenerativa. As propriedades antibacterianas do hidróxido de cálcio são bem documentadas na Endodontia (Sjogren et al., 1991) e foi observado em estudos que seu uso como medicação intracanal não apresenta danos as células da papila apical, sendo esse então também uma alternativa medicamentosa (Kharchi AS; Tagiyeva-Milne N; Kanagasingam S, 2020).

Para que o procedimento de regeneração pulpar aconteça é necessário criar um microambiente adequado para que ocorra o crescimento tecidual e diferenciação

celular, e isto depende de alguns pilares fundamentais como células indiferenciadas, fatores de crescimento e scaffolds (arcabouço/andame) (Hargreaves *et al.* 2008 e Ding *et al.*, 2009). Existem atualmente duas abordagens distintas para a realizar a RET: abordagem com células e outra livre de células (Lin *et al.*, 2021), ou seja, a primeira introduz células preparadas de forma exógena no interior do canal e a segunda opção se dá devido a indução da migração de células endógenas do hospedeiro para o interior do canal.

É importante salientar que um transplante de células tronco, um dos métodos preconizados acima, necessita de meios para isolamento dessas células, sinalização adequada para diferenciação e regulação das mesmas, manutenção do ambiente estéril. Ou seja, é necessário a criação de um meio propício para que essas células sejam potencialmente capazes de repararem os tecidos danificados no interior do canal. Deste modo, essa dinâmica de tratamento torna-se mais complexa e exige um custo maior (Sun HH, *et al.*, 2010).

Mas de acordo com os autores Glasgow, Lichtenstein e Marcus (2003) a abordagem livre de células parece ter resultados clínicos mais favoráveis e segundo ele não há evidências mínimas de que a RET baseada em células resulte na regeneração do complexo dentino-pulpar.

As células estaminais de origem dentária apresentam interesse na endodontia regenerativa. São células-tronco mesenquimatosas/progenitoras com alto potencial de proliferação, auto renovação e diferenciação. Essas podem ser obtida através de vários tecidos e existem pelo menos 5 tipos que foram isoladas e caracterizadas: células estaminais da polpa dentária (DPSCs), Células estaminais da papila apical (SCAP), células estaminais do ligamento periodontal (PDLSCs) e células do folículo dentário (DFSCs) (Nosrat *et al.*, 2013).

De acordo com Saber SE (2009) a descoberta de células estaminais da papila apical (SCAP) explica como a maturação radicular ocorre em dentes diagnosticados com necrose pulpar e ápice incompleto. Ele relata que possivelmente essas células sobrevivem a necrose pulpar devido se encontrarem em proximidade com a vascularização periapical, e que após a desinfecção e influência da bainha epitelial de Hertwig, estas células podem levar ao desenvolvimento de odontoblastos primários que complementam a formação da raiz.

Já Banchs e Trope (2004), levantaram a hipótese que células da polpa permanece vitais na região de ápice radicular mesmo após a necrose, apresentando a capacidade de se proliferar em uma matriz recém-formada no conduto radicular e se diferenciam por incentivo de restos epiteliais de malassez. Outra teoria, é que ocorre a penetração no canal de células provenientes da papila apical ou da medula óssea e estas seriam as responsáveis pelo desenvolvimento radicular e isto também está associado a presença de fatores de crescimento presente no coágulo sanguíneo (Wang *et al.*, 2007).

Também existe a possibilidade de que células tronco oriundas do ligamento periodontal de dentes com ápice imaturo se diferenciem em cementoblastos e odontoblastos. E essas depositam no interior do canal radicular tecidos que se assemelham a osteocementóide, promovendo a continuidade da maturação radicular (Seo *et al.*, 2004).

Para que ocorra a manutenção das funções das células, sobrevivência das mesma, migração, proliferação e diferenciação é necessário que haja a presença de fatores de crescimento.

Smith *et al.* (2012) e Galler *et al.* (2015) demonstraram em estudos que inúmeras moléculas biológicas ficam embutidas na matriz dentinária e são liberadas quando há desmineralização da dentina. Sabe-se que dentre as moléculas tem-se os fatores de crescimento.

Estes fatores de crescimento vão direcionar o comportamento das células que foram recrutadas para a RET e também vão governar a formação e organização do neo-tecido (Galler *et al.*, 2016 e Smith, 2003). Segundo (Vasita; Kati, 2006) o ambiente do interior de um dente não apresenta por si só capacidade suficiente de regeneração tecidual, sendo necessário introduzir fatores de crescimento exógeno para produzir uma atividade celular promissora.

A presença de um scaffold é essencial para o sucesso da regeneração pulpar, ele irá funcionar como um suporte tridimensional para migração, adesão e proliferação celular (Yu; Shi; Jin, 2008). E o coágulo sanguíneo é o scaffold mais utilizado, apesar de não ser um scaffold verdadeiro. Contudo, como nem sempre é possível evocar um sangramento periapical, possivelmente devido a uma destruição severa dos tecidos, outros tipos de scaffolds foram investigados periapicais (Petrino *et al.*, 2010 e Nosrat *et al.*, 2012).

E alguns dos scaffolds mais pesquisados foram os concentrados de plaquetas autólogas, ou seja, produtos derivados do sangue e que possuem altas concentrações de fatores de crescimento (Marx, 1998). E os mais utilizados são o plasma rico em plaquetas (PRP) e plasma rico em fibrina (PRF). De acordo com (Dhurat e Sukesh, 2014), existe uma certa resistência dos endodontistas em utilizarem esse tipo de abordagem devido a necessidade de coleta do sangue do paciente, tempo, complexidade e custo adicional de kits de PRP E PRF.

Outros autores como Nagy et al (2014) e Shivashankar *et al* (2017) elucidaram através de seus estudos comparativos entre o uso do coágulo sanguíneo, PRP e PRF na regeneração dos tecidos danificados. Concluíram que não houve diferença entre o coágulo e os scaffolds injetáveis, sendo estes últimos não essenciais e preferível o uso do coágulo.

No que se refere aos tecidos formados com o procedimento endodôntico regenerativo, pode-se concluir que não são dentina e nem muito menos tecido pulpar, mas sim tecidos que se assemelham aos periodontais. E uma das preocupações quanto ao uso dessa metodologia de tratamento é a obliteração do conduto radicular devido a deposição de tecido duro (Galler *et al.*, 2016).

5. Conclusão

A endodontia regenerativa ainda é um procedimento relativamente novo, que ainda apresenta inúmeros desafios a serem superados. Mas no que se refere a tratamento de dentes imaturos com ápice aberto, é a primeira escolha.

Na literatura há algumas variações quanto a técnica, mas todas têm a finalidade de promover a desinfecção do ambiente qual seja, o canal radicular e de recuperar ou reparar os tecidos que foram danificados seja por cárie ou trauma.

Sabe-se que histologicamente os tecidos formados se parecem com cimento e tecido periodontal, porém não o que ainda não se conhece é como se dará o comportamento biológico; sendo a calcificação um efeito adverso de grande preocupação e documentado na literatura como presente em 62,1% dos procedimentos endodônticos regenerativos.

Existe a necessidade de padronização dos protocolos clínicos para garantir um nível maior de evidências, assim como, estudos randomizados de longo prazo, já que a maioria dos estudos realizam acompanhamento até 18 meses.

6. REFERÊNCIAS

1. American Association of Endodontics. **Considerations for Regenerative Procedures**. Chicago: American Association of Endodontics; 2013. Available at: <http://www.aae.org/clinical-resources/regenerative-endodontics/considerations-for-regenerativeprocedures.aspx>. Accessed October 1, 2013.
2. American Association of Endodontics. **Considerations for Regenerative Procedures**. Chicago: American Association of Endodontics; 2016. http://www.aae.org/uploadedfiles/clinical_resources/regenerative_endodontics/considerationsregendo7-31-13.pdf. Accessed Mar, 20, 2016.
3. Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, Nguyen TT, Albert J, Abu-Melha AS, Lin LM, Gibbs JL. **Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study**. J Endod. 2014 Aug;40(8):1063-70. doi: 10.1016/j.joen.2014.02.016. Epub 2014 Jun 13. PMID: 25069909; PMCID: PMC4159254.
4. Andreasen FM, Daugaard-Jensen J. **Treatment of traumatic dental injuries in children**. Curr Opin Dent. 1991 Oct;1(5):535-50. PMID: 1687260.
5. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. **Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture**. Dent Traumatol. 2002 Jun;18(3):134-7. doi: 10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x. PMID: 12110105.
6. ALCALDE, Murilo Priori et al. **Revascularização pulpar: considerações técnicas e implicações clínicas**. Salusvita, v. 33, n. 3, p. 415-432, 2014.
7. Bakhtiar H, Esmaeili S, Fakhr Tabatabayi S, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PM. **Second-generation Platelet Concentrate (Platelet-rich Fibrin) as a Scaffold in Regenerative Endodontics: A Case Series**. J Endod. 2017 Mar;43(3):401-408. doi: 10.1016/j.joen.2016.10.016. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28131412.
8. Banchs F, Trope M. **Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol?** J Endod. 2004

- Apr;30(4):196-200. doi: 10.1097/00004770-200404000-00003. PMID: 15085044
9. Chala S, Abouqal R, Rida S. **Apexification of immature teeth with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: systematic review and meta-analysis.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 112, n. 4, p. e36-e42, 2011.
 10. Chen F, Sun H H, Lu H, Yu Q. **Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration.** Biomaterials, v.33, n.27, p.6320-6344, 2012.
 11. Cvek M. **Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study.** Endod Dent Traumatol. 1992 Apr;8(2):45-55. doi: 10.1111/j.1600-9657.1992.tb00228.x. PMID: 1521505.
 12. Dimitrova-Nakov S, Baudry A, Harichane Y, Kellermann O, Goldberg M; Dr ès Sciences Naturelles. **Pulp stem cells: implication in reparative dentin formation.** J Endod. 2014 Apr;40(4 Suppl):S13-8. doi: 10.1016/j.joen.2014.01.011. PMID: 24698687.
 13. Ding R, Cheung GS, Chen J, Yin XZ, Wang QQ, Zhang CF . **Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study.** J Endod. v.35, n.5, p.745–749, 2009
 14. Diogenes AR, Ruparel NB, Teixeira FB, Hargreaves KM. **Translational science in disinfection for regenerative endodontics.** J Endod. 2014 Apr;40(4 Suppl): S52-7. doi: 10.1016/j.joen.2014.01.015. PMID: 24698694.
 15. Dotto SR. **Tratamento endodôntico em dente permanente com necrose pulpar e ápice incompleto: relato de caso.** Rev Endod, v. 2, n. 3, p. 1-8, janeiro/junho, 2006.
 16. Estefan BS, El Batouty KM, Nagy MM, Diogenes A. **Influence of Age and Apical Diameter on the Success of Endodontic Regeneration Procedures.** J Endod. 2016 Nov;42(11):1620-1625. doi: 10.1016/j.joen.2016.06.020. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27623497.
 17. Fouad AF. **The microbial challenge to pulp regeneration.** Adv Dent Res. 2011 Jul;23(3):285-9. doi: 10.1177/0022034511405388. PMID: 21677080; PMCID: PMC3144036.

18. Frank AL. **Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation.** J Am Dent Assoc. 1966 Jan;72(1):87-93. doi: 10.14219/jada.archive.1966.0017. PMID: 5215726.
19. Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, Cavender AC, Hartgerink JD, Hecker S, Schmalz G. **Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics.** J Endod. 2011 Nov;37(11):1536-41. doi: 10.1016/j.joen.2011.08.027. PMID: 22000458
20. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, Lambrechts P. **European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures.** Int Endod J. 2016 Aug;49(8):717-23. doi: 10.1111/iej.12629. Epub 2016 Apr 23. PMID: 26990236.
21. Glasgow RE, Lichtenstein E, Marcus AC. **Why don't we see more translation of health promotion research to practice? Rethinking the efficacy-to-effectiveness transition.** Am J Public Health. 2003 Aug;93(8):1261-7. doi: 10.2105/ajph.93.8.1261. PMID: 12893608; PMCID: PMC1447950.
22. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. **Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold.** Pediatr Dent, v.30, n.3, p.253-260, 2008.
23. Heithersay GS, Mayne JR. **Endodontic education.** Aust Dent J. 1975 Oct;20(5):311-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.1975.tb05078.x. PMID: 55118.
24. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, Iwaku M. **In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline.** Int Endod J. 1996 Mar;29(2):125-30. doi: 10.1111/j.1365-2591.1996.tb01173.x. PMID: 9206436.
25. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. **Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract.** Dent Traumatol. 2001 Aug;17(4):185-7. doi: 10.1034/j.1600-9657.2001.017004185.x. PMID: 11585146.

26. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. **Revascularization of and immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation.** Dent Traumatology, Copenhagen, v.17, n.1, p.186-187, 2011
27. Jacobs JC, Troxel A, Ehrlich Y, Spolnik K, Bringas JS, Gregory RL, Yassen GH. **Antibacterial Effects of Antimicrobials Used in Regenerative Endodontics against Biofilm Bacteria Obtained from Mature and Immature Teeth with Necrotic Pulps.** J Endod. 2017 Apr;43(4):575-579. doi: 10.1016/j.joen.2016.12.014. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28216269.
28. Jadhav G, Shah N, Logani A. **Revascularization with and without platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: a pilot clinical study.** J Endod. 2012 Dec;38(12):1581-7. doi: 10.1016/j.joen.2012.09.010. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23146641.
29. Keswani D, Pandey RK. **Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report.** Int Endod J. 2013 Nov;46(11):1096-104. doi: 10.1111/iej.12107. Epub 2013 Apr 13. PMID: 23581794.
30. Kharchi AS, Tagiyeva-Milne N, Kanagasingam S. **Regenerative Endodontic Procedures, Disinfectants and Outcomes: A Systematic Review.** Prim Dent J. 2020 Dec;9(4):65-84. doi: 10.1177/2050168420963302. PMID: 33225847.
31. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. **Regenerative endodontics: a comprehensive review.** Int Endod J. 2018 Dec;51(12):1367-1388. doi: 10.1111/iej.12954. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29777616.
32. Kling M, Cvek M, Mejare I. **Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors.** Endod Dent Traumatol. 1986 Jun;2(3):83-9. doi: 10.1111/j.1600-9657.1986.tb00132.x. PMID: 3460802.
33. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN, Agrafioti A. **Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols.** J Endod. 2015 Feb;41(2):146-54. doi: 10.1016/j.joen.2014.08.003. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25301351.

34. Langer R, Vacanti JP. *Tissue engineering*. Science. 1993 May 14;260(5110):920-6. doi: 10.1126/science.8493529. PMID: 8493529.
35. Lin JC, Lu JX, Zeng Q, Zhao W, Li WQ, Ling JQ. **Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis**. J Formos Med Assoc. 2016 Jul;115(7):523-30. doi: 10.1016/j.jfma.2016.01.010. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26911724.
36. Lin LM, Huang GT, Sigurdsson A, Kahler B. **Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term**. Int Endod J. 2021 Jun;54(6):887-901. doi: 10.1111/iej.13471. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33389773.
37. Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB, Diogenes A. **Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation**. J Endod. 2014 Jan;40(1):51-5. doi: 10.1016/j.joen.2013.07.026. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24331991.
38. Ma J, Shen Y, Stojicic S, Haapasalo M. **Biocompatibility of two novel root repair materials**. J Endod. 2011 Jun;37(6):793-8. doi: 10.1016/j.joen.2011.02.029. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21787491.
39. Marending M, Luder HU, Brunner TJ, Knecht S, Stark WJ, Zehnder M. **Effect of sodium hypochlorite on human root dentine--mechanical, chemical and structural evaluation**. Int Endod J. 2007 Oct;40(10):786-93. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01287.x. Epub 2007 Aug 14. PMID: 17697105.
40. Marx RE. **Platelet-rich plasma: evidence to support its use**. J Oral Maxillofac Surg. 2004 Apr;62(4):489-96. doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
41. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. **Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action**. J Endod. 2007 Apr;33(4):377-90. doi: 10.1016/j.joen.2006.09.013. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17368324.
42. Nagata JY. **Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization**. J Endod, v.40, n.5, p.606-612, 2014

43. Nagy MM, Tawfik HE, Hashem AA, Abu-Seida AM. **Regenerative potential of immature permanent teeth with necrotic pulps after different regenerative protocols.** J Endod. 2014 Feb;40(2):192-8. doi: 10.1016/j.joen.2013.10.027
44. Nakashima M, Akamine A. **The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics.** J Endod. 2005 Oct;31(10):711-8. doi: 10.1097/01.don.0000164138.49923.e5. PMID: 16186748.
45. Nosrat A, Homayounfar N, Oloomi K. **Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case.** J Endod. 2012 Oct;38(10):1428-34. doi: 10.1016/j.joen.2012.06.025.
46. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. **Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial.** J Endod. 2011 Apr;37(4):562-7. doi: 10.1016/j.joen.2011.01.011. PMID: 21419310.
47. Nygaard-Ostby B. **The role of the blood clot in endodontic therapy an experimental histologic study.** Acta Odont Scand, v.19, n.3, p.324-353, 1961
48. Nygaard-Ostby B, Hjordtdal O. **Tissue formation in the root canal following pulp removal.** Scand J Dent Res, v.79, n.5, p.333-348, 1971.
49. Perron GG, Kryazhimsky S, Rice DP, Buckling A (2012) **Multidrug therapy and evolution of antibiotic resistance: when order matters.** Applied and Environmental Microbiology 78, 6137 -42
50. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB. **Challenges in regenerative endodontics: a case series.** J Endod. 2010 Mar;36(3):536-41. doi: 10.1016/j.joen.2009.10.006. Epub 2009 Dec 6. PMID: 20171379.
51. Rafter M. **Apexificação: uma revisão.** Dent Traumatol. 2005 fev;21(1):1-8. doi: 10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x. PMID: 15660748.
52. Rule DC, Winter GB. **Root growth and apical repair subsequent to pulpal necrosis in children.** Br Dent J 1966;120:586-90.

53. Saber SE. **Tissue engineering in endodontics.** J Oral Sci. 2009 Dec;51(4):495-507. doi: 10.2334/josnusd.51.495. PMID: 20032600.
54. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. **Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament.** Lancet. 2004 Jul 10-16;364(9429):149-55. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16627-0. PMID: 15246727.
55. Shivashankar VY, Johns DA, Maroli RK, Sekar M, Chandrasekaran R, Karthikeyan S, et al. **Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial.** J Clin Diagn Res. 2017 Jun;11(6):ZC34-9. doi: 10.7860/JCDR/2017/22352.10056.
56. Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S, Kumar MR. **Platelet Rich Fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex.** J Conserv Dent. 2012 Oct;15(4):395-8. doi: 10.4103/0972-0707.101926. PMID: 23112492; PMCID: PMC3482758.
57. Sjögren U, Figdor D, Spångberg L, Sundqvist G. **The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing.** Int Endod J. 1991 May;24(3):119-25. doi: 10.1111/j.1365-2591.1991.tb00117.x. PMID: 1778624.
58. Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR. **Dentine as a bioactive extracellular matrix.** Arch Oral Biol. 2012 Feb;57(2):109-21. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.07.008. PMID: 21855856.
59. Srisuwan T, Tilkorn DJ, Al-Benna S, Abberton K, Messer HH, Thompson EW. **Revascularization and tissue regeneration of an empty root canal space is enhanced by a direct blood supply and stem cells.** Dent Traumatol. 2013 Apr;29(2):84-91. doi: 10.1111/j.1600-9657.2012.01136.x. Epub 2012 Apr 23. PMID: 22520279.
60. Sun HH, Jin T, Yu Q, Chen FM. **Abordagens biológicas para a regeneração da polpa dentária por engenharia de tecidos.** J Tissue Eng Regen Med. 2011 abr;5(4):e1-16. doi: 10.1002/term.369. Epub 2010 30 de dezembro. PMID: 21413154.

61. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, Diogenes A. **Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips.** J Endod. 2011 Aug;37(8):1109-15. doi: 10.1016/j.joen.2011.05.013. PMID: 21763903.
62. Twati WA, Wood DJ, Liskiewicz TW, Willmott NS, Duggal MS. **An evaluation of the effect of non-setting calcium hydroxide on human dentine: a pilot study.** Eur Arch Paediatr Dent. 2009 Jun;10(2):104-9. doi: 10.1007/BF03321610. PMID: 19627676.