

# EVOLUÇÃO DOS CONCEITOS RELACIONADOS AOS PROCEDIMENTOS ENDODÔNTICOS REGENERATIVOS: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

*Data de submissão: 10/06/2023*

*Data de aceite: 03/07/2023*

### **Thayná Regina Pelissari**

Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/9722640902649587>

### **Leandro Machado Oliveira**

Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/6777085214283682>

**RESUMO: Objetivo:** O objetivo do presente artigo é revisar a evolução dos conceitos e nomenclaturas relacionados aos procedimentos endodônticos regenerativos, destacando resultados clínicos e histológicos da evidência disponível.

**Revisão de literatura:** Sete denominações diferentes foram identificadas, sendo elas: revascularização (2001), maturogênese (2003), regeneração ou reparo tecidual guiado (2008), regeneração do complexo dentino-pulpar (2008), revitalização (2012), apicigênese (2013) e procedimentos endodônticos regenerativos (2013). Embora não exista um consenso definitivo sobre qual

nomenclatura usar, considera-se que o termo revascularização seja aplicado para eventos relacionados à trauma e maturogênese como um termo mais amplo, referido aos diferentes tratamentos que visam promover o desenvolvimento radicular continuado, não se limitando apenas a dentes vitais.

**Discussão:** Apesar da divergência quanto a nomenclatura mais adequada, o protocolo clínico se baseia em princípios similares nos diferentes estudos. A hipótese de como ocorre a regeneração pulpar ainda não está totalmente esclarecida. Para esclarecer e extrapolar os resultados na prática clínica, são necessários estudos bem delineados, como ensaios clínicos randomizados. Sabe-se da dificuldade de realizar tais estudos, visto que é uma situação clínica que não faz parte da rotina clínica odontológica, e na maioria dos casos, os atendimentos são de urgência, decorrentes de trauma dentário.

**Conclusão:** Diferentes nomenclaturas podem ser usadas para denominar os procedimentos endodônticos regenerativos. No entanto, o protocolo clínico se baseia em princípios biológicos semelhantes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Endodontia Regenerativa; Engenharia Tecidual; Necrose da Polpa Dentária

## EVOLUTION OF THE CONCEPTS-RELATED TO REGENERATIVE ENDODONTIC PROCEDURES: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT: Aim:** To review the evolution of concepts and nomenclatures related to regenerative endodontic procedures, highlighting clinical and histological results of the available evidence. **Literature review:** Seven different nomenclatures were identified, namely: revascularization (2001), maturogenesis (2003), guided tissue regeneration or repair (2008), regeneration of the dentin-pulp complex (2008), revitalization (2012), apicogenesis (2013) and regenerative endodontic procedures (2013). Although there is no definitive consensus on which nomenclature to use, it is considered that the term revascularization is applied to events related to trauma and maturogenesis as a broader term, referring to the different treatments that aim to promote the continued root development, not just limited to vital teeth. **Discussion:** Despite the disagreement regarding the most appropriate nomenclature, the clinical protocol is based on similar principles in the different studies. The hypothesis of how pulp regeneration occurs is not yet fully understood. To clarify and extrapolate the results in clinical practice, well-designed studies, such as randomized clinical trials, are needed. It is known that it is difficult to carry out such studies, since it is a clinical situation that is not part of the clinical dental routine, and in most cases, the visits are urgencies as result from dental trauma. **Conclusion:** Different nomenclatures can be used to describe regenerative endodontic procedures. However, the clinical protocol is based on similar biological principles. **KEYWORDS:** Regenerative Endodontics; Tissue Engineering; Dental Pulp Necrosis

### INTRODUÇÃO

Os procedimentos endodônticos regenerativos (PER) são uma importante abordagem terapêutica para tratar dentes imaturos com necrose pulpar e/ou periodontite apical (WANG et al. 2010; WINDLEY et al. 2005; BANCHS & TROPE 2004; CHUEH & HUANG 2006; TROPE 2008) e o sucesso desses procedimentos está alicerçado ao controle eficaz da infecção dos canais radiculares (CR) (WINDLEY et al. 2005). Esta desinfecção pode ser realizada através do uso da pasta tripla antibiótica (ciprofloxacina, metronidazol e minociclina) (SATO et al. 1996) ou de curativos com hidróxido de cálcio, que além de promover adequada desinfecção (GORDON et al. 1985), possui como vantagem adicional não gerar descoloração dentária (LENHERR et al. 2012; ACKAY et al. 2013). Após o controle microbiano da infecção, induz-se um sangramento para o interior do CR com a finalidade de formar um coágulo sanguíneo, que dará origem a um novo tecido nesse espaço (BANCHS & TROPE 2004; THIBODEAU et al. 2007). O coágulo é, então, selado com um material confinado de 2 a 3 milímetros (mm) abaixo da junção cimento-esmalte (JCE) (AAE 2018).

Essa abordagem, radiograficamente, resulta em um aparente desenvolvimento radicular quando comparada com a técnica convencional (BANCHS & TROPE 2004; IWAYA et al. 2001). Os PER, portanto, permitem o desenvolvimento radicular continuado (JEERUPHAN et al. 2012) e estão associados a um aumento significativo no comprimento

e espessura radicular, reduzindo riscos de fratura. Além disso, pode-se atribuir outras vantagens a essa técnica, como o tempo reduzido para tratamento e o baixo custo (SHAH et al. 2008).

O corpo de evidências relativo aos PER tem crescido muito nas duas últimas décadas. No entanto, com as novas descobertas, diferentes nomenclaturas passaram a ser adotadas, com base, principalmente, nos desfechos histológicos avaliados. Nessa perspectiva, o objetivo do presente capítulo é revisar a evolução dos conceitos relacionados aos PER, destacando resultados clínicos e histológicos da evidência disponível.

A presente revisão narrativa da literatura baseou-se nos artigos publicados sobre a temática referida nos periódicos *International Endodontic Journal* e *Journal of Endodontics*, recuperados na base de dados Pubmed-MEDLINE. Estes periódicos foram escolhidos por apresentarem o maior fator de impacto na área da endodontia. Além da leitura completa dos artigos considerados relevantes, suas referências também foram analisadas para a identificação da literatura de interesse.

## REVISÃO DE LITERATURA

Em 1961, Nygaard-Ostby (OSTBY 1961) avaliou o papel do coágulo sanguíneo na terapia endodôntica, marcando o início dos estudos que embasam os PER. De acordo com seus achados, em ambos modelos em cães e em humanos, pôde-se observar que o coágulo induzido no terço apical após a desinfecção do CR foi substituído por tecidos de granulação e conjuntivo fibroso - isto é, sem que houvesse a regeneração tecidual. Sendo assim, um novo tecido vascularizado poderia ser induzido no terço apical do CR de dentes com desenvolvimento radicular completo, com necrose pulpar e lesão periapical. Posteriormente, em 1971, Nygaard-Ostby e Hjortdal (NYGAARD-OSTBY & HJORTDAL 1971), avaliaram a função do coágulo sanguíneo na manutenção da vitalidade pulpar. Após realizado o acesso ao CR e a extirpação da polpa, o ápice foi instrumentado com o intuito de provocar um sangramento, para que posteriormente os canais fossem obturados aquém do comprimento de trabalho. A porção apical permaneceu livre de material, preenchida apenas com sangue. Após o debridamento do tecido pulpar, foi usado ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Os autores concluíram que o coágulo sanguíneo era essencial para que ocorresse a formação de tecido conjuntivo no ápice de um dente com rizogênese incompleta (RI).

Nos anos seguintes, cresce o interesse pelos aspectos morfológicos do tecido cicatricial formado no terço apical do CR. Em 1978, Skoglund et al. (SKOGLUND et al. 1978) observaram que, 10 dias após o replante ou transplante de dentes com RI em cães, houve neoformação de vasos sanguíneos na porção apical do CR e, após 30 dias, pôde-se observar os novos vasos em toda sua extensão. Após 180 dias, identificou-se que o tecido conjuntivo neoformado era pobre em células e vasos sanguíneos, caracterizando

a resposta cicatricial de reparo (SKOGLUND & TRONSTAD 1981). Em um novo estudo, também em modelo animal, foi demonstrado que, quando os forames apicais de dentes com rizogênese completa foram aumentados usando limas K de tamanho 40-80, os tecidos periapicais (cimento e osso) puderam se desenvolver na região apical do CR (BENATTI et al. 1985).

Por conta desses achados, tornou-se fundamental a compreensão do desenvolvimento fisiológico da raiz para que os resultados encontrados em dentes com RI e polpas necróticas e/ou com periodontite apical fossem entendidos. Nessa perspectiva, em 1988, Andreasen et al. (ANDREASEN et al. 1988) pontuaram o papel fundamental desempenhado pela bainha epitelial de Hertwig (BEH) no processo de rizogênese – se essa estrutura estivesse danificada, o desenvolvimento radicular seria interrompido. A BEH está localizada apicalmente entre a papila e o folículo dentário e regula a maturação e a morfogênese da raiz. Mais tarde, observou-se que essa estrutura poderia atuar como um centro de sinalização entre o epitélio reduzido do esmalte, a papila apical e o folículo dentário durante a formação da raiz e a cementogênese (THESLEFF & SHARPE 1997).

O corpo de evidências na temática começa a aumentar após Iwaya et al. (IWAYA et al. 2001) relatarem o tratamento, o qual os autores denominaram de revascularização, de um caso de fratura coronal em dente com necrose pulpar e RI, com presença de abscesso periapical crônico. Ao preparar a cavidade de acesso, observou-se a drenagem de exsudato purulento e sangramento da câmara pulpar. A cavidade foi mantida aberta até a segunda visita (7 dias depois), na qual utilizou-se hipoclorito de sódio a 5,25% e peróxido de hidrogênio a 3% para irrigar o terço cervical do CR. Agentes antimicrobianos foram usados sem que houvesse instrumentação mecânica durante o tratamento. Na quinta visita (35 dias depois do início do tratamento) foi possível verificar a existência de tecido vital no terço apical do CR. Em seguida, uma fina camada de pasta de hidróxido de cálcio foi colocada em contato com o tecido e a cavidade foi selada. Identificou-se, após 30 meses de acompanhamento, um espessamento das paredes do CR e a continuada formação radicular. A partir de então, outros autores (BANCHS & TROPE 2004; TROPE 2008; THIBODEAU et al. 2007; SHAH et al. 2008) adotaram o termo “revascularização” em função da natureza dos tecidos formados ser desconhecida e a única certeza ser a da presença de suprimento sanguíneo.

Banchs e Trope (BANCHS & TROPE 2004) descreveram um caso de fratura que ocasionou necrose pulpar e lesão periapical em um dente com RI. A técnica utilizada foi semelhante à descrita por Iwaya et al. (IWAYA et al. 2001), à exceção do uso, neste caso, do curativo de pasta tripla antibiótica. Após 26 dias na ausência de sintomas, foi induzido o sangramento no ápice radicular. Dois anos depois, observou-se o fechamento do ápice, o espessamento das paredes dentinárias e a resposta positiva aos testes de vitalidade pulpar, confirmando o sucesso da terapia abordada, até então denominada revascularização.

Chueh e Huang (CHUEH & HUANG 2006) descreveram uma série de casos de

fraturas coronais com lesão periapical em dentes com RI. O protocolo clínico preconizado foi acessar o CR, seguido de abundante irrigação com hipoclorito de sódio a 2,5% e desinfecção com curativos de demora de hidróxido de cálcio. A troca do curativo foi repetida nos meses subsequentes e observou-se o espessamento das paredes do CR e o fechamento do ápice radicular nas radiografias de acompanhamento (sete a sessenta meses).

Shah et al. (SHAH et al. 2008), em um estudo piloto, avaliaram a eficácia do procedimento de revascularização em quatorze incisivos superiores permanentes com necrose e RI. Após realizado o acesso ao CR e irrigação com peróxido de hidrogênio a 3% e hipoclorito de sódio a 2,5%, um algodão com formocresol foi utilizado como curativo. Posteriormente, foi induzido um coágulo sanguíneo no CR, através de instrumentação 2 mm além do comprimento de trabalho. O coágulo foi selado e realizou-se acompanhamento radiográfico, de 6 a 42 meses. A resposta ao procedimento de revascularização foi considerada muito satisfatória, visto que na maioria dos casos observou-se a cicatrização das lesões periapicais, o espessamento das paredes dentinárias e o aumento do comprimento radicular.

Em contrapartida, ainda em 2003, Weisleder & Benitez (WEISLEDER & BENITEZ 2003) sugeriram que o termo “maturogênese” descreveria melhor o desenvolvimento fisiológico que ocorre na raiz e deveria ser adotado a despeito de “revascularização”, pois o primeiro preocupa-se não apenas com desfechos relacionados a RI, mas também com raízes de paredes muito finas e fracas. Esses dentes devem ser tratados para alcançar o desenvolvimento total da raiz como principal objetivo, garantindo resistência para proteção contra a fratura subsequente da raiz.

Huang et al. (HUANG et al. 2008), por sua vez, adotaram os termos “regeneração ou reparo tecidual guiado”, visto que a papila apical desempenha um papel fundamental “guiando” a formação radicular em dentes não vitais com RI e periodontite apical. Hargreaves et al. (HARGREAVES et al. 2008) sugeriram que, devido aos resultados obtidos com as abordagens conservadoras, seria mais apropriado referir-se à técnica com o termo “regeneração do complexo dentino-pulpar”, pois restaura as propriedades funcionais de ambos os tecidos, promovendo o desenvolvimento contínuo da raiz para dentes com RI e neoformação óssea em casos de periodontite apical.

Lenzi e Trope (LENZI & TROPE 2012) utilizaram o termo “revitalização” para descrever o procedimento realizado após um trauma de incisivos centrais superiores com RI e necrose pulpar. O protocolo clínico foi semelhante ao de Banchs e Trope (BANCHS & TROPE 2004). Após 21 meses de acompanhamento, foi constatado sucesso na técnica de revitalização em apenas um dos dentes. No dente em que não houve sucesso, foi observado uma barreira de tecido duro no ápice radicular. Revitalização foi sugerido como mais apropriado do que revascularização, pois descreve um tecido vital não específico que é formado no canal radicular, e não somente vasos sanguíneos.

Wei et al. (WEI et al. 2012) relataram que a regeneração da polpa não pode acontecer sem a revascularização ou a angiogênese. Por outro lado, a revascularização do tecido não indica necessariamente o repovoamento de odontoblastos sobre a superfície dentinária. Apesar de os vasos sanguíneos serem componentes indispensáveis da polpa dentária, a regeneração pulpar é considerada incompleta sem a presença de uma camada odontoblástica revestindo a superfície da dentina, sem a presença de fibras nervosas, fibroblastos, e, talvez o mais importante, sem células-tronco progenitoras que servem para reabastecer todas as células pulpares na polpa regenerada.

Wigler et al. (WIGLER et al. 2013), por sua vez, recomendaram o uso do termo “apicigênese” para procedimentos destinados ao desenvolvimento apical em dentes com algum tecido vital no canal radicular, e o termo “maturogênese” para procedimentos que promovam o desenvolvimento radicular continuado em dentes com RI e necrose pulpar – ao invés de revascularização ou revitalização.

Chen et al. (CHEN et al. 2012) denominaram de “procedimentos endodônticos regenerativos” os tratamentos realizados em uma série de casos de dentes com RI e necrose pulpar, pois o coágulo sanguíneo induzido na porção apical pode fornecer fatores de crescimento para as células e atuar como um arcabouço na regeneração pulpar. O protocolo clínico baseou-se no de estudos descritos anteriormente (BANCHS & TROPE 2004; IWAYA et al. 2001). No acompanhamento de 12 meses, foi possível verificar que o desenvolvimento contínuo da raiz não foi tão previsível quanto o aumento do espessamento das paredes do CR, e esse é estritamente dependente da integridade da BEH. A calcificação severa do canal pulpar (obliteração) por formação de tecido duro pode ser uma complicação da reabsorção interna ou união entre o tecido duro intracanal e o osso periapical (anquilose).

Os protocolos utilizados no manejo conservador de dentes com RI e necrose pulpar fundamenta-se na estimulação de células do espaço pulpar e tecidos periapicais, através de debridamento endodôntico associado a uma combinação de medicamentos para reduzir a infecção (WIGLER et al. 2013). A possibilidade de ocorrência de desenvolvimento radicular continuado encontra respaldo em pesquisas baseadas no potencial de células-tronco/progenitoras de desempenhar um papel importante na regeneração pulpar (GOLDBERG et al. 2004). Mais tarde, foi descoberta e isolada uma nova população de células-tronco mesenquimais, localizadas na papila de dentes com RI (HUANG et al. 2008; SONOYAMA et al. 2006; SONOYAMA et al. 2008). Lovelace et al. (LOVELACE et al. 2011) confirmaram que a indução do sangramento do canal radicular, realizado durante o PER, desencadeia um enriquecimento das células-tronco da papila apical no canal radicular assim que são liberadas com a corrente sanguínea.

Para que esse processo ocorra são necessários três elementos que compõem a tríade da engenharia tecidual, campo da ciência que estuda a restauração funcional e fisiológica de estruturas teciduais perdidas através do trauma, por exemplo (NAKASHIMA

& AKAMINE 2005). A tríade da engenharia tecidual é composta pelas células-tronco da papila, os fatores de crescimento da dentina e o *scaffold* (arcabouço) para que as células possam se diferenciar e multiplicar, formando tecido (nesse caso, o coágulo sanguíneo).

## DISCUSSÃO

O tratamento de dentes permanentes com RI e necrose pulpar apresenta algumas limitações, como conseguir uma limpeza totalmente efetiva do CR e o risco aumentado de fratura após a realização da endodontia, devido as paredes dentinárias finas. Por muitos anos, o tratamento de escolha para esta situação clínica foi o hidróxido de cálcio, com o objetivo de induzir a formação de uma barreira de tecido duro no ápice e criar condições para a obturação definitiva do canal. No entanto, essa abordagem não promove o completo desenvolvimento radicular e, assim, os dentes permanecem com raízes finas e frágeis, sendo mais suscetíveis a fratura (BANCHS & TROPE 2004; IWAYA et al. 2001).

No intuito de resolver tais limitações, os PER foram idealizados como uma abordagem terapêutica conservadora para tratar dentes nessa situação clínica. Os PER apresentam resultados satisfatórios (BANCHS & TROPE 2004; IWAYA et al. 2001; SHAH et al. 2008; LENZI & TROPE 2012; CHEN et al. 2012; LOVELACE et al. 2011; KIM et al. 2018; CONDE et al. 2017), sendo considerados um tratamento viável, com baixo custo e bom prognóstico (SHAH et al. 2008). A fim de obter sucesso clínico, o procedimento somente é realizado após uma adequada desinfecção do CR, pois a presença de bactérias impede a manutenção da vitalidade pulpar.

A presente revisão recuperou sete denominações diferentes aos PER, sendo elas: revascularização (2001), maturogênese (2003), regeneração ou reparo tecidual guiado (2008), regeneração do complexo dentino-pulpar (2008), revitalização (2012), apicigênese (2013) e procedimentos endodônticos regenerativos (2013). Apesar da divergência quanto a nomenclatura mais adequada para referir-se ao tratamento, o protocolo clínico se baseia em princípios similares nos diferentes estudos. Atualmente, sabe-se da importância de seguir adequadamente o protocolo clínico preconizado pela Associação Americana de Endodontia (AAE) (AAE 2018). A hipótese de como ocorre a regeneração pulpar ainda não está totalmente esclarecida, porém, acredita-se no potencial das células tronco da papila apical. Ainda, considera-se que o termo revascularização seja aplicado para eventos relacionados à trauma e maturogênese como um termo mais amplo, referido aos diferentes tratamentos que visam promover o desenvolvimento radicular continuado, não se limitando apenas a dentes vitais.

Para esclarecer e extrapolar os resultados na prática clínica, são necessários estudos bem delineados, como ensaios clínicos randomizados. Sabe-se da dificuldade de realizar tais estudos, visto que é uma situação clínica que não faz parte da rotina clínica odontológica, e na maioria dos casos, os atendimentos são de urgência, decorrentes de

trauma dentário.

## CONCLUSÃO

Diferentes nomenclaturas podem ser usadas para denominar os procedimentos endodônticos regenerativos. No entanto, o protocolo clínico se baseia em princípios biológicos semelhantes. Novos estudos, com melhor qualidade metodológica, são necessários para determinar a efetividade dessa terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Akcay M, Arslan H, Yasa B, Kavrik F, Yasa E. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization. *J Endod.* 2013;40(6):1–4.
2. American Association of Endodontists. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. 2018;1–6.
3. Andreasen J, Kristerson L, Andreasen F. Damage of the Hertwig 's epithelial root sheath: effect upon root growth after autotransplantation of teeth in monkeys. *Endod Dent Traumatol.* 1988;4:145–51.
4. Banchs F, Trope MD. Revascularization of immature permanent tooth with apical periodontitis: New treatment protocol? *J Endod.* 2004;30(4):196–200.
5. Benatti O, Valdrighi L, Biral RR, Pupo J. A Histological Study of the Effect of Diameter Enlargement of the Apical Portion of the Root Canal. *J Endod.* 1985;11(10):428–34.
6. Chen MYH, Chen KL, Chen CA, Tayebaty F, Rosenberg PA, Lin LM. 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.
7. Chueh LH, Huang GTJ. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: A paradigm shift. *J Endod.* 2006;32(12):1205–13.
8. Conde M, Chisini L, Sarkis-Onofre R, Schuch H, Nor J, Demarco F. A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation. *Int Endod J.* 2017;50(9):860–74.
9. Goldberg M, Smith JA, Nagai N. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: A biological basis for repair and tissue engineering. *J Hard Tissue.* 2004;13(2):55-72.
10. Gordon TM, Ranly DM, Boyan BD. The Effects of Calcium Hydroxide on Bovine Pulp Tissue : Variations in pH and calcium concentration. *J Endod.* 1985;11(4):156–60.
11. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: What does the future hold? *J Endod.* 2008;34(7 SUPPL.):51–6.
12. Huang GTJ, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The hidden treasure in apical papilla: The potential role in pulp/dentin regeneration and BioRoot engineering. *J Endod.* 2008;34(6):645–51.



13. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.* 2001;17(1):185–7.
14. Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. Comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: A retrospective study. *J Endod.* 2012;38(10):1330–6.
15. Kim S, Malek M, Sigurdsson A, Lin L, Kahler B. Regenerative Endodontics: A review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367–88.
16. Lenherr P, Allgayer N, Weiger R, Filippi A, Attin T, Krastl G. Tooth discoloration induced by endodontic materials: a laboratory study. *Int Endod J.* 2012;45:942–9.
17. Lenzi R, Trope M. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod.* 2012;38(3):411–4.
18. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod.* 2011;37(2):133–8.
19. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod.* 2005;31(10):711–8.
20. Nygaard-Ostby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Eur J Oral Sci.* 1971;79(3):333–49.
21. Ostby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontol Scand.* 1961;19:324–53.
22. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endod J.* 1996;29:118–24.
23. Shah N, Logani A, Bhaskar U, Aggarwal V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: A pilot clinical study. *J Endod.* 2008;34(8):919–25.
24. Skoglund A, Tronstad L. Pulpal changes in replanted and autotransplanted immature teeth of dogs. *J Endod.* 1981;7(7):309–16.
25. Skoglund A, Tronstad L, Wallenius K. A microangiographic study of vascular changes in replanted and autotransplanted teeth of young dogs. *Oral Surg.* 1978;45(1):17–28.
26. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS One.* 2006;1(1):1–8.
27. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: A pilot study. *J Endod.* 2008;34(2):166–71.
28. Thesleff I, Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. *Mech Dev.* 1997;67:111–23.

29. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 2007;33(6):680–9.
30. Trope M. Regenerative potential of dental pulp. *J Endod.* 2008;34(7 SUPPL.):13–7.
31. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 2010;36(1):56–63.
32. Wei W, Qi Y, Nikonov SY, Niu L, Messer RLW, Mao J, et al. Effects of an experimental calcium aluminosilicate cement on the viability of murine odontoblast-like cells. *J Endod.* 2012;38(7):936–42.
33. Weisleder R, Benitez CR. Maturogenesis: is it a new concept? *J Endod.* 2003;29(11):776–8.
34. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: A treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod.* 2013;39(3):319–26.
35. Windley W, Teixeira F, Levin L, Sigurdsson A, Trope M. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endod.* 2005;31(6):439–43.