

*Artigo de Revisão de Literatura*  
*Literature Review Article*

# O metabolismo ósseo em lesões periapicais: revisão de literatura

## Bone metabolism in periapical lesions: literature review

Isadora Morais de Souza<sup>1</sup>  
Liliane Roskamp<sup>1</sup>  
Natanael Henrique Ribeiro Mattos<sup>1</sup>  
Camila Paiva Perin<sup>1</sup>  
Cintia Milani Mussi<sup>1</sup>  
Julia César Durski<sup>2</sup>  
Erika Calvano Kuchler<sup>1, 3</sup>  
Isabela Ribeiro Madalena<sup>4,6</sup>  
Flares Baratto-Filho<sup>1, 4</sup>  
Maria Carolina Botelho Pires de Campos<sup>1</sup>

**Autor para correspondência:**

Maria Carolina Botelho Pires de Campos  
Faculdade de Odontologia, Universidade Tuiuti do Paraná  
Rua Candido Hartmann, n. 528  
CEP 80730-440 – Curitiba – PR – Brasil  
E-mail: krol.cam@gmail.com

<sup>1</sup> Faculdade de Odontologia, Universidade Tuiuti do Paraná – Curitiba – PR – Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Odontologia, Universidade Cesumar – Maringá – PR – Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Ortodontia, Universidade de Regensburg – Regensburg – Alemanha.

<sup>4</sup> Departamento de Odontologia, Universidade da Região de Joinville – Joinville – SC – Brasil.

<sup>5</sup> Faculdade de Odontologia, Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – São João del Rei – MG – Brasil.

<sup>6</sup> Departamento de Odontologia Restauradora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora – Juiz de Fora – MG – Brasil.

**Data de recebimento: 10 jun. 2022. Data de aceite: 15 jun. 2022.**

**Palavras-chave:**

reabsorção óssea;  
tratamento de canal  
radicular; doenças  
periapicais.

### Resumo

**Introdução:** A lesão apical está relacionada a progressão de lesões de cárie ou traumatismos dentários, que levam a polpa à inflamação e necrose, resultando, em alguns casos, em perda dentária. Quando persistente, o processo patológico não se reverte sem tratamento adequado. **Objetivo:** O estudo discorre sobre como, após ocorrer os fenômenos de necrose pulpar, acontece o processo de reabsorção e reparo ósseo apical, com a finalidade de compreender como a

instrumentação e a limpeza do sistema de canais radiculares podem contribuir para a neoformação óssea na lesão periapical. **Material e métodos:** Utilizou-se o método de revisão integrativa da literatura. O estudo descreve o processo de reabsorção óssea e os seus estágios, destacando a importância dos receptores RANK, RANKL e a OPG, os quais possuem significativa importância na regulação do metabolismo dos tecidos duros. **Resultados:** A limpeza do sistema de canais radiculares é relevante para a supressão de agentes estimuladores de reação imunoinflamatória, como microrganismos e citocinas pró-inflamatórias. Nesse processo, o hidróxido de cálcio possui alta eficiência para eliminação de bactérias, principalmente anaeróbicas. **Conclusão:** Para alcançar o reparo da lesão periapical, é necessário atuar modulando a reação imunoinflamatória no local, removendo os agentes patogênicos, mediante técnicas e produtos que estimulem a ligação de RANKL/OPG, de modo a favorecer a estimulação de células blásticas, que promoverão o reparo do tecido ósseo.

**Keywords:**

bone resorption;  
root canal treatment;  
periapical lesions.

**Abstract**

**Introduction:** The apical lesion is related to the occurrence of untreated dental caries, leading to inflammation and pulp necrosis, resulting, in some cases, in tooth loss, since, when persistent, the pathological resorption process is not reversed without adequate treatment. **Objective:** The study discusses how the bone resorption and repair process takes place after the pulp necrosis. It indicates how instrumentation and cleaning of the root canal system can contribute to bone neof ormation in periapical lesions. **Material and methods:** The integrative literature review method was used. The study describes the bone resorption process and its stages, highlighting the importance of RANK, RANKL and OPG receptors, which have significant importance in the regulation of hard tissue metabolism. **Results:** Cleaning the root canal system is relevant for the suppression of agents that stimulate the immune-inflammatory reaction, such as microorganisms and pro-inflammatory cytokines. In this process, calcium hydroxide has a high efficiency for eliminating anaerobic bacteria. **Conclusion:** To achieve peri-apical lesion repair, it is necessary to act by modulating the immune-inflammatory reaction at the site, removing pathogens, and using techniques and products that stimulate the binding of RANKL/OPG, thus favoring stimulation of blast cells, which will promote bone tissue repair.

**Introdução**

As infecções endodônticas podem se originar como consequência de diferentes fatores, tais como a doença cárie dentária e os traumatismos alveolodentários [2]. Uma reação inflamatória pulpar com posterior necrose leva à contaminação e prevalência de biofilme no interior dos canais radiculares e comprometimento imunoinflamatório dos tecidos periapicais, desenvolvendo-se as lesões periapicais [2, 9]. A principal função da reação inflamatória é tentar conter a propagação da infecção, por isso ela deve ser modulada e não

completamente eliminada antes da resolução do problema [9].

As lesões periapicais são tidas como condições patológicas comuns e que afetam os tecidos perirradiculares [9]. Posteriormente à necrose da polpa, o canal radicular torna-se um local propício para o desenvolvimento de microrganismos, uma vez que nessa região não existe mais vascularização, de forma que células e moléculas de defesa do organismo não conseguem agir diretamente contra uma possível infecção [19].

No que se refere ao tratamento endodôntico, este possui como principal atribuição a eliminação de

quadros infecciosos, propiciando a cura de lesões periapicais [9, 19]. Na atualidade, existem na área da Odontologia diversas ferramentas, métodos e instrumentos sendo desenvolvidos e utilizados como forma de facilitar o preparo e a limpeza dos canais radiculares [10, 19]. Dentre eles, podem-se citar os instrumentos rotatórios e reciprocantes, os quais podem propiciar melhor qualidade ao preparo de canais, implicando curto período para a sua limpeza [10]. Além disso, há melhores condições de realizar o atendimento com base em protocolos modernos de irrigação, utilizando métodos adicionais e promovendo maior efetividade na remoção de *smear layer* com o uso e ativação do hipoclorito de sódio (Ca(OH)<sub>2</sub>) e ácido dietilamino tetracético (EDTA), além de cimentos obturadores que estimulam o reparo de lesões apicais [4].

Assim, o tratamento endodôntico tem como finalidade a limpeza e desinfecção do sistema de canais radiculares. São necessárias condições clínicas ideais para a sua obturação, como o controle de umidade no interior do canal radicular e a ausência de sintomatologia [9]. Ainda não existe consenso sobre a finalização de casos em uma única sessão quando há necrose pulpar com a presença de lesão apical [10]. Admite-se que nem todos os casos devem ser submetidos à finalização em um único momento, e uma medicação entre consultas deve ser colocada no canal, almejando melhores condições de reparo [2, 5].

Assim, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura indexada sobre o mecanismo de células e receptores tipo RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa  $\beta$ ) / RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa  $\beta$ ) e OPG (osteoprotegerina), no processo de aposição e reabsorção óssea, avaliando os mecanismos reabsorção/neoformação óssea e suas implicações, de modo a identificar como a limpeza de canais possibilita a indução da neoformação óssea.

## Material e métodos

O presente trabalho compreende um estudo de revisão descritivo, o qual foi desenvolvido com base em leitura especializada. A questão norteadora foi: “Como atuam as proteínas RANK/RANKL/OPG ante o processo de reabsorção/aposição óssea na região apical?”.

A coleta de dados foi realizada em artigos científicos publicados nos idiomas português e inglês nas bases de dados Educational Resources Information Center, SciELO, PubMed/Medline,

periódicos Capes/MEC e Cochrane Library, entre abril e maio de 2021, com critério temporal para ano de publicação de 2000 a 2022.

Estabeleceram-se os descritores definidos de acordo com o Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): em português – osso, necrose pulpar, osteoprotegerina, RANKL, lesão periapical; em inglês – bone, dental pulp necrosis, osteoprotegerin, RANKL, periapical lesion. O operador booleano utilizado foi OR (OU).

Com base nos critérios de inclusão do estudo, optou-se por pesquisas originais de estudos de caso e controle, ensaios clínicos, estudos controlados randomizados, pesquisas de revisões sistemáticas de conteúdo, metanálises, dissertações e teses [3]. A coleta desse material ocorreu eletronicamente e de forma correspondente à questão norteadora do estudo. Como critérios de exclusão foi estabelecido que publicações de relatos de caso não seriam consideradas.

## Revisão de literatura

### Processo de reabsorção óssea

A lesão apical está relacionada ao mecanismo imunoinflamatório local e é caracterizada pela reabsorção de tecidos duros contíguos ao ápice radicular, tais como o osso, o cemento e a dentina [10]. Sua incidência é relacionada à ocorrência de lesões de cárie não tratadas, ocasionando inflamação e necrose pulpar e resultando, em alguns casos, em perda dentária, uma vez que, quando persistente, o processo de reabsorção patológica não se reverte sem tratamento adequado. São relatadas pela literatura outras causas, como necrose pulpar, a partir de traumatismos dentários, bem como forças ortodônticas e oclusais excessivas [15].

A inflamação é definida como uma resposta do organismo ante um processo de agressão à saúde do indivíduo. Trata-se de um processo amplamente dinâmico e complexo que pode ocorrer por períodos curtos e longos, compreendendo vasos e células sanguíneas, assim como fatores quimiotáticos, proteicos e citocinas pró e anti-inflamatórias [15]. Quando a região da polpa dos dentes sofre por traumatismo dentário ou ação de microrganismos relacionados ao processo carioso, desencadeia-se um processo inflamatório, podendo evoluir para a disseminação para o periodonto através do forame apical ou de canais laterais e acessórios [7].

A partir do processo de inflamação e necrose pulpar disseminado na região dos tecidos periapicais, um exsudato e um infiltrado inflamatório se

instalarão, através da microcirculação local, decorrente dos eventos vasculoexsudativos desencadeados pela ação do agente agressor [14]. Dessa maneira, a inflamação implica que monócitos circulantes passam a migrar para o tecido injuriado, transformando-se em macrófagos, com a finalidade de remover os debris locais que estão relacionados aos estímulos da inflamação da região [11].

Com a evolução do processo, os macrófagos e outras células precursoras da linhagem monocítico-macrofágica podem se proliferar e se diferenciar em clastos, a partir de complexa interação com células blásticas ou indiferenciadas [11, 13]. Nesse caso, o processo ocorre via receptores RANKL/RANK/OPG, de modo que, ao mesmo tempo em que a inflamação persiste e o dente e tecidos periapicais estão disponíveis à ação dos clastos, o processo de reabsorção sofrerá progressão [13].

Nesse entendimento, a reabsorção de tecido duro é analisada de acordo com diversos parâmetros e fatores, tais como: citocinas, as quais originam o processo inflamatório; células específicas, referentes à resposta imunológica do corpo humano e intensidade de acúmulo de atividade biológica agressora, fatores que, quando somados, determinarão o padrão da ocorrência da reabsorção [13].

### *Reabsorção óssea periapical*

O osso é um tecido conjuntivo mineralizado que exibe vários tipos de células: osteoblastos, células de revestimento ósseo, osteócitos e osteoclastos [13]. O metabolismo ósseo é um processo altamente complexo pelo qual o osso antigo é substituído por osso novo, em um ciclo composto por três fases: o início da reabsorção óssea pelos osteoclastos, a transição (ou período de reversão da reabsorção para a nova formação óssea) e a formação óssea pelos osteoblastos [8, 11, 13].

A figura 1 demonstra a comunicação entre os receptores das células ósseas no processo de remodelação óssea.



**Figura 1** - Arranjo dos receptores RANKL, RANK e OPG

Fonte: Roskamp *et al.* [13]

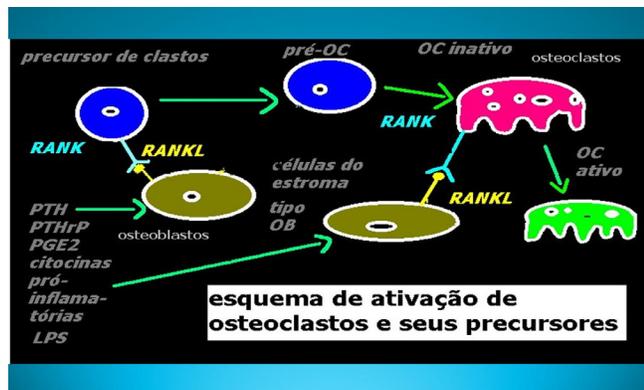
A ativação celular, para promover a reabsorção, ocorre após a ligação de RANKL, presente em células blásticas, com o RANK, presente na membrana de precursores de clastos. Então, clastos tornam-se polarizados por meio de sua reorganização do citoesqueleto; a borda ondulada e a zona clara correspondem à membrana observada na porção do clasto justaposta à superfície de reabsorção óssea, na lacuna de Howship. Após a dissolução da fase mineral, o clasto libera catepsina, metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) e fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), que degradam a matriz orgânica [13].

Osteoblastos também produzem RANKL e OPG, que aumentam e/ou diminuem a osteoclastogênese. Osteoblastos secretam proteínas colágenas (Coll) e não colágenas, como osteocalcina (OCN), osteopontina (OSP), osteonectina (OSN), sialoproteína óssea (BSP) e proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) [13].

Osteócitos estão localizados dentro de lacunas rodeadas por tecidos mineralizados da matriz óssea [15]. Seus processos citoplasmáticos cruzam os canalículos para fazer a conexão com outros processos de osteócitos vizinhos por junções comunicantes, compostas principalmente por conexina, bem como por processos citoplasmáticos

de osteoblastos e células de revestimento ósseo na superfície óssea. RANKL secretado pelos osteócitos estimula a osteoclastogênese, enquanto o lipopolissacarídeo (LPS), as citocinas pró-inflamatórias, a prostaglandina E2 (PGE2), óxido nítrico (NO) e fator de crescimento da insulina (IGF) estimulam a atividade dos osteoclastos [15].

Na figura 2 é apresentado o esquema de ativação de osteoclastos e seus precursores.



**Figura 2** - Ativação de osteoclastos e seus precursores

Fonte: Roskamp *et al.* [13]

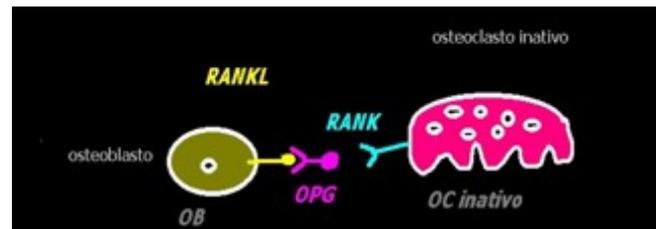
O processo de diferenciação celular e a participação dos odontoclastos durante a reabsorção radicular se dão a partir de mecanismos biológicos produzidos por células estromais pertencentes à medula óssea ou a partir de osteoblastos maduros encontrados nos ossos. Como principais participantes, destacam-se as proteínas RANKL, seu receptor RANK e a OPG [8].

O processo de maturação de monócitos até a formação de odontoclastos ocorre por meio de uma série de processos em cadeia. Sendo assim, a diferenciação e as atividades dos odontoclastos ocorrem mediante mecanismos regulados pela proteína RANKL, a qual tem a capacidade de codificar uma proteína em células blásticas. Essa proteína tem a função de estimular a atividade celular clástica, conforme induz a geração de diferenciação das células progenitoras dos odontoclastos, quando ligadas ao receptor RANK localizado na membrana celular [8]. Fator muito importante no caso das lesões apicais é a presença do LPS na parede de microrganismos patogênicos, além das citocinas pró-inflamatórias que estimulam a expressão do RANK nas células clásticas.

Entretanto a proteína OPG tem a capacidade de se expressar por meio dos odontoblastos, cementoblastos, bem como em células ósseas, tendo a capacidade de inibir ou diminuir a ação do receptor RANK, bloqueando a sua recepção

na membrana celular clástica. Desse modo, pode influenciar em processos de reabsorção e aposição óssea [8, 13].

A figura 3 faz uma demonstração da OPG impedindo a ativação de osteoclastos e seus precursores.



**Figura 3** - Impedimento da ativação de osteoclastos e seus precursores por meio de OPG

Fonte: Roskamp *et al.* [13]

A presença do biofilme, composto por microrganismos associados às bactérias gram-negativas/LPS, gera o estabelecimento de lesões periapicais, as quais estão relacionadas ao processo inflamatório e de reabsorção óssea periapical. Essa reabsorção é detectada por intermédio de radiografia, após a destruição do osso medular, assim como de parte da porção cortical. Nesses casos, as regiões periapicais visíveis por meio de radiografia caracterizam o resultado de um processo de infecção do sistema de canais radiculares [7].

Assim sendo, o sucesso do tratamento endodôntico relaciona-se à eliminação de microrganismos localizados em canais infectados. Portanto, a utilização de substâncias que tenham a capacidade de eliminar microrganismos influencia diretamente no sucesso do tratamento [12]. Por sua vez, a medicação intracanal é definida pela aplicação de medicamentos no interior do canal radicular, no qual devem permanecer ativos durante o tratamento endodôntico [19].

Esses medicamentos são usados com o objetivo de eliminar bactérias sobreviventes do preparo químico-mecânico, atuando como barreira físico-química e biológica contra infecções ou reinfecções por bactérias, reduzindo a inflamação perirradicular, neutralizando produtos tóxicos aos organismos, controlando a exsudação persistente, estimulando a reparação do tecido mineralizado, controlando a reabsorção dentária inflamatória externa e a do tecido ósseo e solubilizando matéria orgânica [19, 21, 22].

Conforme verificado na literatura, existe dificuldade em promover um meio totalmente livre da presença de microrganismos no canal radicular, em função da complexidade de sua morfologia.

Salienta-se que o sistema de canais radiculares é composto pelo canal principal e por diversas ramificações, as quais podem tornar difícil a sanificação durante o tratamento [17]. Pesquisas relatam que bactérias podem se proliferar nessas ramificações, podendo ocorrer em istmos e túbulos dentários, mesmo passando por processos de tratamento químico-mecânico. Nesse sentido, tem-se recomendado que, durante o tratamento de canal, se utilizem medicamentos intracanais visando à contenção da proliferação de microrganismos, com o objetivo de minimizar possíveis infecções desse sistema [17].

O hidróxido de cálcio ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ), padrão ouro em medicação intracanal, consiste em um pó branco de pH alcalino (12,8), com baixa solubilidade em água. Quimicamente, é definido como uma base forte, obtida por meio do aquecimento e reação química do carbonato de cálcio. A obtenção do  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  se dá pelo aquecimento do carbonato de cálcio em temperatura variando de 900-1.200°C, a qual propicia a dissociação do óxido de cálcio e gás carbônico, hidratando o óxido de cálcio e obtendo-se, como produto final, o  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  [22].

Tal substância tem a característica de ser pouco solúvel em água, o que é importante para o tratamento endodôntico, considerando que uma alta solubilidade poderia promover interação com fluidos teciduais do organismo. A reação química compreende dissociação iônica do  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , transformando-se em íons de cálcio e íons hidroxila, o que permite que, através de canais específicos, sejam introduzidos os medicamentos. Empregam-se no procedimento endodôntico glicerina, polietilenoglicol e opropilenoglicol, uma vez que essas substâncias possuem alta viscosidade, o que contribui para uma dissociação lenta do  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  no canal radicular [22]. Apresenta alta eficiência na eliminação, principalmente, de bactérias anaeróbicas em função de seu alto pH, liberando íons hidróxido, que são capazes de alterar a integridade estrutural de membranas citoplasmáticas de bactérias, resultando na degradação de LPS. Dessa forma, é possível apontar que o  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  pode induzir a formação de tecido duro [22]. Possui a capacidade de modular o processo inflamatório e aumentar a OPG presente em blastos em áreas contíguas, favorecendo a neoformação óssea na lesão periapical [21].

Para se alcançar a neoformação óssea, faz-se fundamental que exista o controle da infecção do canal radicular, pois, uma vez que esse processo não ocorra, os resultados obtidos não serão satisfatórios no processo de regeneração e reparo da lesão apical [20]. A alta complexidade e heterogenicidade do

biofilme presente indica a capacidade de indução da lesão apical inflamatória [3]. Sendo assim, a desinfecção do local é realizada por meio do preparo mecânico do sistema de canais, de soluções irrigadoras, bem como através de medicação intracanal, quando indicada. Posteriormente à descontaminação do canal radicular, o ambiente estará propício para a neoformação óssea, por meio da ativação de células blásticas e seus receptores RANKL-OPG, propiciando o desenvolvimento da matriz mineral e orgânica na região apical [6].

Diferentemente dos dentes com ápice completo e que apresentam lesões apicais, os dentes com rizogênese incompleta podem ser estimulados a desenvolver a revascularização. Ainda, pode haver a formação de um novo tecido intrarradicular com suprimento sanguíneo. Assim, é possível formar e desenvolver tecidos radiculares, ocorrendo o aumento de comprimento e espessura de paredes dentárias [1]. Dessa maneira, para que o tratamento seja bem-sucedido, deve-se atentar para os seguintes fatores: a presença de células-tronco, a taxa de crescimento e a matriz de crescimento, microambiente favorável à proliferação, diferenciação celular e, sobretudo, o controle da infecção do canal radicular [5, 16].

## Conclusão

Para alcançar o reparo da lesão periapical, é necessário atuar modulando a reação imunoinflamatória no local, removendo os agentes patogênicos e utilizando técnicas e produtos que estimulem a ligação de RANKL/OPG, de modo a favorecer a estimulação de células blásticas, que promoverão o reparo do tecido ósseo.

## Referências

1. Alcalde MP, Guimarães BM, Fernandes SL, Amoroso-Silva PA, Bramante CM, Vivan RR et al. Revascularização pulpar: considerações técnicas e implicações clínicas. *Salusvita*. 2014;33(3):415-32.
2. Alghamdi F, Alhaddad AJ, Abuzinadah S. Healing of periapical lesions after surgical endodontic retreatment: a systematic review. *Cureus*. 2020;12(2):e6916.
3. Amaral RR, Braga T, Siqueira JF, Rôças IN, Rachid CTC, Oliveira AGG et al. Root canal microbiome associated with asymptomatic apical periodontitis as determined by high-throughput sequencing. *J Endod*. 2022;48(4):487-95.

4. Bottcher DE. Avaliação histológica e imunolocalização de Stro-1 e Bpm-4 em molares de ratos com polpa vital ou necrose pulpar induzida durante o desenvolvimento radicular. Dissertação [Mestrado em Clínica Odontológica]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012. 67 p.
5. Bruschi LL, Guadagnin V, Arruda MEBF, Duque TM, Peruchi CTRA. Revascularização como alternativa de terapêutica endodôntica para dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar: protocolos existentes. *Braz J Surg Clin Res.* 2015;12(1):50-61.
6. Castilhos BB, Souza CM, Fontana MLSSN, Pereira FA, Tanaka OM, Trevilatto PC. Association of clinical variables and polymorphisms in RANKL, RANK, and OPG genes with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;155(4):529-42.
7. Costa J, Silva F, Dultra C, Souza L, Santos MC. O uso de membranas biológicas para regeneração óssea guiada em implantodontia. *RBO.* 2016;7(1):14-21.
8. Loureiro C, Buzalaf MAR, Moraes FRN, Ventura TMO, Pelá VT, Pessan JP et al. Quantitative proteomic analysis in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis. *Int Endod J.* 2021;54(6):834-47.
9. Marçal JR, Samuel RO, Fernandes D, de Araujo MS, Napimoga MH, Pereira SA et al. T-helper cell type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas. *J Endod.* 2010;36(6):995-9.
10. Marotta PS. Expressão e distribuição de RANK, RANKL e OPG em cistos perirradiculares. Tese [Doutorado em Odontologia - Endodontia]. Rio de Janeiro: Universidade Estácio de Sá; 2014. 110 p.
11. Paula-Silva FWG, Arnez MFM, Lamarque GCC, Petille R, Ribeiro-Santos FR, Sena MF et al. Osteoclast formation, inflammation, and matrix metalloproteinase-9 are downregulated in bone repair following root canal treatment in dogs teeth. *Clin Oral Investig.* 2021;25(7):4699-707.
12. Pereira TC, Dijkstra RJB, Petridis X, van der Meer WJ, Sharma PK, Andrade FB et al. The influence of time and irrigant refreshment on biofilm removal from lateral morphological features of simulated root canals. *Int Endod J.* 2020;53(12):1705-14.
13. Roskamp L, Lima H, Vaz RS. Fatores imunológicos envolvidos na reabsorção de tecido duro na doença periodontal. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2006;29(6):250-5.
14. Santos SM, Brito-Júnior M, Souza FK, Zastrow EV, Cunha CO, Silveira FF et al. Management of cyst-like periapical lesions by orthograde decompression and long-term calcium hydroxide/chlorhexidine intracanal dressing: a case series. *J Endod.* 2016;42(7):1135-41.
15. Shah R, Triveni MG, Thomas R, Mehta DS. An update on the protocols and biologic actions of platelet rich fibrin in dentistry. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2017;25(2):64-72.
16. Silujjai J, Linsuwanont P. Treatment outcomes of apexification or revascularization in nonvital immature permanent teeth: a retrospective study. *J Endod.* 2017;43(2):238-45.
17. Siqueira Jr. JF, Antunes HS, Pérez AR, Alves FRF, Mdala I, Silva EJNL et al. The apical root canal system of teeth with posttreatment apical periodontitis: correlating microbiologic, tomographic, and histopathologic findings. *J Endod.* 2020;46(9):1195-203.
18. Siqueira Jr. JF, Magalhães KM, Rôças IN. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol paste as an intracanal dressing. *J Endod.* 2007;33(6):667-72.
19. Siqueira Jr. JF, Rôças IN, Lopes HP. Patologias pulpar e perirradicular. In: Lopes HP, Siqueira Jr. JF (ed.). *Endodontia – biologia e técnica.* 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 21-82.
20. Suda K, Udagawa N, Sato N, Takami M, Itoh K, Woo JT et al. Suppression of osteoprotegerin expression by prostaglandin E2 is crucially involved in lipopolysaccharide-induced osteoclast formation. *J Immunol.* 2004;172(4):2504-10.
21. Teixeira FFC, Cardoso FGR, Ferreira NS, Gomes APM, Corazza BJM, Valera MC et al. Clinical influence of calcium hydroxide intracanal medications on matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in apical periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2022;26(1):643-50.
22. Yazdanpanahi N, Behzadi A, Jahromi MZ. Long-term pH alterations in the periradicular area following the application of calcium hydroxide and MTA. *J Dent (Shiraz).* 2021;22(2):90-5.