

FACULDADE DE SETE LAGOAS

TAMARA DE ABREU SOUZA

**BIOCOMPATIBILIDADE E REAÇÃO TECIDUAL FRENTE A QUATRO
CIMENTOS ENDODÔNTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

FORTALEZA-CE

2017

TAMARA DE ABREU SOUZA

**BIOCOMPATIBILIDADE E REAÇÃO TECIDUAL FRENTE A QUATRO
CIMENTOS ENDODÔNTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade de Sete Lagoas, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Endodontia.

Orientador: Prof. *Bruno Carvalho de Vasconcelos*.

FORTALEZA-CE

2017

Monografia intitulada **“BIOCOMPATIBILIDADE E REAÇÃO TECIDUAL FRENTE A QUATRO CIMENTOS ENDODÔNTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA”**

de autoria da aluna Tamara de Abreu Souza, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. George de Táccio de Miranda Candeiro – Faculdade de Sete Lagoas

Prof. Bruno Carvalho de Vasconcelos– Faculdade de Sete Lagoas

Antonio Sérgio Teixeira de Menezes- – Faculdade de Sete Lagoas

FORTALEZA-CE

2017

AGRADECIMENTOS

- A **Deus** por me conceder a graça de abençoar todos os meus dias e por me dar forças para as lutas diárias.
- À minha família, em especial minha mãe, por ter sido a maior incentivadora para que eu desse início a esse curso.
- Ao meu esposo, por me dar estímulo a cada viagem, por me encorajar a enfrentar os meus medos.
- À minha amiga querida Luciana Arcanjo, pelo suporte e incentivo desde o começo. Nossa amizade é um grande presente. Obrigada pelo carinho!
- Aos colegas de turma, pelo companheirismo, pelas risadas e desesperos de cada módulo. Pelo incentivo a cada vez que um de nós pensou em desistir.
- Ao meu orientador Bruno Carvalho de Vasconcelos, por despertar os encantos da Endodontia já na graduação. Pelos conhecimentos e oportunidades.
- Aos professores do curso George Candeiro, Félix Nina, Sérgio Teixeira e Samilla Gonçalves, vocês foram essenciais nessa jornada, tanto no âmbito profissional, quanto pessoal. Obrigada pela paciência e por despertar em nós em sempre fazer o melhor e correto para cada paciente.
- À Denise, Ana Paula, Ângela, Kênia e Marcelo, pela receptividade, atenção e disposição prestada a cada módulo.

RESUMO

Materiais com biocompatibilidade e capacidade de biomineralização para o sistema de canais radiculares e tecidos periapicais são essenciais para um bom resultado do tratamento endodôntico. E, pelo fato de entrarem em contato com tecidos vivos, devem também ser biocompatíveis e favorecer a regeneração dos tecidos circundantes. Atualmente, tem-se destacado os materiais biocerâmicos, que encontram sua melhor indicação como cimento reparador. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura quanto às propriedades biológicas dos seguintes cimentos: Agregado Trióxido Mineral (MTA), Biodentine (BD), Bioaggregate (BA), e *Endosequence root repair material* (ERRM). Para isso, foi realizada uma busca nas bases de dados Pubmed e Scielo. Em função da literatura consultada concluiu-se que os materiais biocerâmicos estudados apresentam bons resultados quanto às reações teciduais em subcutâneo de ratos e à sua citotoxicidade, o que lhes garante ótimas qualidades quanto à biocompatibilidade e a bioatividade, caracterizando-os como materiais com excelente potencial mineralizador e reparador. Ainda, despertou a necessidade de ampliar os estudos sobre a toxicidade sistêmica relacionada aos cimentos endodônticos.

Palavras-chaves: biocompatibilidade, biocerâmicos, subcutâneo, MTA, Biodentine, Endosequence e Bioaggregate.

ABSTRACT

Biocompatibility materials and biomineralization capability for the root canal system and periapical tissues are essential for a successful outcome of endodontic treatment. And, because they come into contact with the living tissues, they must also be biocompatible and favor the regeneration of the surrounding tissues. Currently, bioceramic materials are improved and repaired. A Agropado Mineral Trioxide (MTA), Biodentine (BD), Bioaggregate (BA), and Endosequence root repair material (ERRM). For this, a research was carried out in Pubmed and Scielo databases. According to the literature, the conclusion is that bioceramic materials study to pair with their respective tissue benefits in rat substrates and their cytotoxicity, which gives them the capacity of bioaccumulation and bioactivity, characterizing them as materials with mineralizing potential and repairing. Furthermore, it has raised the need for studies on the systemic toxicity related to endodontic cements.

Key words: biocompatibility, bioceramic, subcutaneous, MTA, Biodentine, Endosequence and Bioaggregate.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------------|--|
| SCR | Sistema de canais radiculares |
| MTA | Agregado Trióxido Mineral |
| BD | Biodentine |
| BA | Bioaggregate |
| ERRM | <i>Endosequence root repair material</i> |
| Super EBA | Ácido Etoxi Benzóico |
| OZE | Óxido de Zinco e Eugenol |
| IL | Interleucinas |
| Microtomografia | MicroCT |

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 9 |
| 2. METODOLOGIA | 11 |
| 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 12 |
| 3.1. Biocerâmicos..... | 12 |
| 3.2. Propriedades Biológicas..... | 14 |
| 4. DISCUSSÃO..... | 18 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 20 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 21 |

1. INTRODUÇÃO

O tratamento endodôntico tem como um dos principais objetivos promover limpeza e modelagem do sistema de canais radiculares (SCR). Essas etapas visam remover todo o tecido pulpar remanescente, fonte de proliferação de microrganismos e subprodutos, bem como proporcionar um formato cônico ao SCR, o que favorecerá uma obturação tridimensional (LEONARDO & LEAL, 2005; SCHILDER, 2006).

Assim, na tentativa de preservar a vitalidade e prevenir patologias da polpa, devem ser utilizados materiais que permitam um bom selamento, para que não ocorra infiltração bacteriana por exposições pulpares ou via periodonto. E, pelo fato de entrarem em contato com tecidos vivos, esses materiais devem também ser biocompatíveis e favorecer a regeneração dos tecidos circundantes.

Na etapa de instrumentação são utilizadas técnicas e instrumentos que promovem a diminuição de contaminação do SCR, para que seja eliminado o fator etiológico e permita-se que ocorra a reparação. Porém, durante o tratamento, podem ocorrer acidentes que venham a comprometer o bom prognóstico do tratamento (BERNARDES, FAVA & MACHADO, 2005). A procura por novos materiais está sempre avançando, compostos são desenvolvidos, testados e lançados no mercado para que cada vez mais alcance-se a melhoria dos tratamentos e da prática clínica (RAO, RAO & SHENOY, 2009).

Na etapa final, de obturação, faz-se necessário o preenchimento hermético do SCR, de modo que o espaço do canal radicular esteja isolado de todas as vias de comunicação entre o canal e o periodonto. Desse modo, os materiais obturadores devem promover vedamento de toda a estrutura, prevenindo a entrada de microrganismos ou fluidos teciduais para o interior do canal (NETO *et al.*, 2007). Os cones de guta-percha são o material sólido de escolha, principalmente por não causarem danos aos tecidos apicais e periapicais. Somente estes materiais, porém, não são capazes de selar adequadamente o SCR, sendo necessário, portanto, associá-los a algum tipo de cimento endodôntico, os quais têm a função de preencher os espaços existentes entre os cones de guta-percha e a parede do canal radicular (WEIS *et al.*, 2004, RAHIMI *et al.*, 2009). Os cimentos endodônticos podem ser classificados de acordo com a sua composição, e, por se apresentarem em

estado semi-sólido, eles poderão ter contato direto com o forame apical ou com o tecido periapical circundante. Mesmo que seja uma área de contato relativamente pequena, é importante que o material apresente boas características biológicas, pois efeitos adversos locais são possíveis, e a incompatibilidade biológica poderá interferir ou impedir o processo de reparo da área, resultando no insucesso do tratamento (GEURTSEN, 2001).

Recentemente, tem-se destacado os materiais biocerâmicos, que se apresentam principalmente como cimentos reparadores (DAMAS *et al.*, 2011) e como cimento endodôntico (HESS *et al.*, 2011). Uma vez que são um misto de cerâmicas especialmente desenvolvidas para aplicação biológica, garantem melhores resultados de tratamento para os pacientes. São materiais utilizados principalmente na área de implantes dentários, porém, sua inserção na Endodontia vem sendo difundida devido a seu excelente potencial mineralizador e sua biocompatibilidade. Fazem parte dessa categoria os seguintes biocerâmicos: alumina e zircônia, vidro bioativo, vitrocerâmica, silicatos de cálcio, hidroxiapatita e fosfatos de cálcio reabsorvíveis (NASSEH A, 2009; SWARUP *et al.*, 2013).

Por se tratarem de materiais utilizados principalmente para capeamento pulpar, selamento de perfurações e obturação de canal, devem apresentar características tais como biocompatibilidade e não toxicidade. Estas características podem ser avaliadas por meio de várias técnicas, incluindo citotoxicidade *ex vivo* e *in vivo* ou procedimentos de implantação subcutânea ou intraóssea (MURRAY *et al.*, 2007).

É de grande importância a realização desses testes, pois além de não gerar danos aos tecidos hospedeiros, esses materiais devem induzir resposta celular e tecidual que estimule a restituição estrutural e funcional dos tecidos ou a sua reparação (PERARD *et al.*, 2013).

Tendo em vista, a utilização de materiais que estarão em contato direto com tecidos e o lançamento no mercado de novos materiais com a proposta de promover uma boa resposta tecidual de reparo, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura a cerca das propriedades biológicas dos seguintes materiais reparadores endodônticos biocerâmicos: Agregado Trióxido Mineral (MTA), Biodentine (BD), Bioaggregate (BA), e *Endosequence root repair material* (ERRM).

2. METODOLOGIA

Para o presente estudo foram realizadas pesquisas bibliográficas nas bases de dados Pubmed e Scielo, de 2004- 2018, utilizando as seguintes palavras chaves: “bioceramics endodontics”, “biocompatibility”, “subcutaneous”, MTA, Biodentine, Endosequence e Bioaggregate. Para confecção do manuscrito foram selecionados os estudos voltados para propriedades biológicas dos materiais estudados, especificamente sobre biocompatibilidade, potencial de bioatividade, implantação em subcutâneo de ratos e citotoxicidade.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Biocerâmicos

São compostos cerâmicos resultantes da associação entre o silicato de cálcio e o fosfato de cálcio. Exibem excelente biocompatibilidade e potencial de indução óssea, são não-tóxicos, não sofrem contração volumétrica, e são quimicamente estáveis no ambiente biológico, apresentam pH alcalino, boa radiopacidade e fácil manipulação. Além disso, são capazes de promover uma ligação química entre a estrutura do dente e o material obturador, provavelmente devido ao seu potencial de bioatividade, que consiste na capacidade de formar durante o processo de endurecimento ou presa cristais de hidroxiapatita (ZHANG *et al.*, 2009^a; CHENG *et al.*, 2010; LOUSHINE *et al.*, 2011).

Esses materiais foram desenvolvidos para melhorar o resultado clínico, tendo sido amplamente utilizados para casos específicos como reabsorções radiculares, perfurações, apicificações, capeamentos pulpares e obturação retrógrada. Dentre eles pode-se destacar MTA- Angelus branco (Angelus, Londrina, PR, Brazil), Biodentine (Septodont, Saint Maur des Faussés, France), Endosequence Root Repair Material (Brasseler USA, Savannah, GA) e Bioaggregate (Innovative BioCaramix Inc, Vancouver, BC, Canada).

O MTA foi desenvolvido na década de 90 e atualmente é amplamente indicado por apresentar bom selamento marginal e biocompatibilidade (HOLLAND *et al.*, 2001) quando comparado a outros materiais existentes no mercado. Apresenta-se em duas opções, cinza e branco, que se diferenciam pela ausência de ferro e menores quantidades de alumínio e magnésio no MTA branco. É composto por silicato tricálcico, silicato dicálcico, aluminato tricálcico, aluminoferrite de tetracálcico, sulfato de cálcio, óxido de bismuto, óxido de cálcio, óxido de silício e óxido de alumínio.

Quanto a sua aplicabilidade clínica é considerado o produto de escolha em casos de reabsorção dentinária, perfurações, dentes com rizogênese incompleta e capeamento pulpar (TANOMARU-FILHO *et al.*, 2009). Apesar de o MTA apresentar propriedades ideais de um material reparador, a presença de metais pesados em sua composição vem sendo vista como problema. Alguns estudos confirmaram que os níveis de arsênio são maiores que o limite seguro especificado pela norma ISO

9917-1 de 2007 (SCHEMBRI *et al.*, 2010). Além disso, há evidências de que o óxido de bismuto compromete a estética por promover escurecimento na estrutura dentária, bem como interfere no mecanismo de hidratação, promovendo falhas na microestrutura (CAMILLETTI, 2007). Como consequência, há um aumento na porosidade, resultando na diminuição da resistência do material (COOSMARAWAMY *et al.*, 2007).

O Biodentine (BD) (Septodont, Saint Maur des Faussés, France) é um cimento bioativo à base de silicato de cálcio que apresenta propriedades mecânicas semelhantes à dentina e pode ser utilizado tanto na coroa quanto na raiz, por não causar escurecimento. Apresenta em sua composição o silicato tricálcico em substituição ao cimento Portland, fator que permite um melhor controle sobre as impurezas. Suas indicações são semelhantes às do MTA, e, por apresentar essa similaridade, foi lançado comercialmente como uma opção a seu emprego. Quanto a sua composição, o seu pó é constituído fundamentalmente de silicato de tricálcio, silicato dicálcico, carbonato de cálcio, óxido de zircônio e óxido de ferro, de cor branca e hidrofílico. O líquido é composto por cloreto de cálcio e polímero hidrossolúvel (FORMOSA *et al.*, 2012).

O Endosequence Root Repair Material (ERRM; Brasseler USA, Savannah, GA, EUA), trata-se de um cimento biocerâmico nanoparticulado, pré-manipulado, de coloração branca. Uma de suas características é endurecer apenas quando exposto a um ambiente com umidade, tornando-se ideal na umidade presente dentro dos túbulos dentinários (ZHANG *et al.*, 2009b). Em sua composição apresenta óxido de zircônio (radiopacificador), silicato de cálcio, fosfato de cálcio monobásico, hidróxido de cálcio e agentes espessantes (HESS *et al.*, 2011). Está indicado para uso em retrobturações, reparação de perfurações e reabsorções radiculares, apicificações e proteções pulpares (TECHNOMEDICS, 2012). Apresenta-se em duas formas *ERRM pasta* em seringa, pré-manipulado, de baixa viscosidade e o *ERRM denso*, que consiste em uma “massa” alta viscosidade (ALANEZI *et al.*, 2010; SHOKOUHIEJAD *et al.*, 2013).

O DiaRoot Bio-Aggregate (BA) (InnovativeBioCaramixInc, Vancouver, BC, Canadá) é um novo cimento composto por silicato de tricálcico, silicato dicálcico, pentóxido de tântalo e fosfato de cálcio monobásico. Para proporcionar radiopacidade, o pentóxido de tântalo é usado ao invés do óxido de bismuto usado no MTA (ZHANG *et al.*, 2009). Possui capacidade bactericida e é de fácil

manipulação. Sua forma de apresentação é em pó e líquido, indicado para reparação de perfurações ou reabsorções radiculares, para selamento apical, apicificações e proteção pulpar (ENDO, 2011).

3.2. Propriedades biológicas

Diante da grande variedade de materiais reparadores, uma ampla gama de aplicações clínicas está disponível no mercado. Assim, os novos materiais diferem não só na composição química, mas também em termos de manipulação, propriedades biológicas e físicas.

A biocompatibilidade é um pré-requisito para materiais reparadores e um fator importante na determinação do desempenho clínico em longo prazo dos mesmos. Há três níveis de testes para a avaliação de compatibilidade biológica de materiais dentários: os testes primários, como o teste de citotoxicidade, onde o material é avaliado *in vitro*; os testes secundários, como implantação óssea ou em subcutâneo, onde a resposta biológica local é verificada *in vivo*, em modelos animais; e os testes de aplicação clínica, onde são utilizados modelos animais para aplicação dos materiais de acordo com as recomendações de emprego clínico.

Torabinejad *et al.*, em 1995, compararam a reação tecidual dos cimentos MTA e Super EBA (Ácido Etoxi Benzóico) por meio de implantes subcutâneos. Foram confeccionadas lojas ósseas nas mandíbulas de sete animais. Os dois materiais testados foram colocados em tubos de teflon e implantados nas lojas de seis animais. No sétimo animal, as lojas intraósseas foram mantidas vazias, servindo como controle negativo. Passados dois meses, os tecidos foram coletados e levados para análise. Os resultados obtidos mostraram que o MTA proporcionou uma resposta inflamatória mais discreta que o Super EBA. As amostras do MTA mostraram a presença de tecido ósseo adjacente à área do implante. Tanto o MTA quanto o Super EBA, foram considerados biocompatíveis.

Em 2001, Holland *et al.*, realizaram estudo com tubos de dentina preenchidos com MTA, Cimento Portland e hidróxido de cálcio, implantados no tecido subcutâneo dos ratos. Após 7 e 30 dias os animais foram sacrificados, e os espécimes levados para análise em microscópio de luz polarizada e técnica de Von Kossa, que identifica mineralização tecidual. Os resultados foram semelhantes para os três

materiais testados. Aos 7 dias, os implantes resultaram em uma reação inflamatória leve a moderada, se comparada aos 30 dias que foi considerada discreta. Diante disso, pode-se concluir que os mecanismos de ação desses três materiais parecem ser semelhantes.

Morais *et al.* (2006), avaliaram a biocompatibilidade do MTA (ProRoot) e do cimento de Portland acrescido de iodofórmio por meio de implantes de tubos de polietileno preenchidos com os materiais em tecido subcutâneo. Utilizaram dezoito ratos Wistar e, concluídos os procedimentos de implantação, os tecidos foram analisados após 7, 30 e 60 dias. Posteriormente, os animais foram sacrificados, e seus tecidos coletados para análise. Aos 7 dias o grupo do cimento Portland acrescido de iodofórmio foi o que apresentou menor reação inflamatória. Após os 30 dias, as amostras de MTA apresentaram áreas sugestivas de calcificação distrófica. Já no período de 60 dias, observou-se reparo na área de tecido conjuntivo no grupo controle, nos espécimes de MTA e cimento Portland verificou-se reação inflamatória moderada, porém, a cápsula do grupo do cimento de Portland se apresentou mais organizada. De acordo com o estudo, pode-se concluir que os materiais não tiveram diferenças significativas.

Em 2011, Damas *et al.*, avaliaram o efeito citotóxico em fibroblastos dos cimentos MTA Angelus branco, (ProRoot MTA (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça) e MTA Angelus (Angelus Produtos Odontológicos), comparando com o cimento biocerâmico EndoSequence Root Repair Material (Brasseler EUA, Savannah, GA, EUA). As células foram cultivadas e colocadas em contato com os materiais em teste. Após 24 horas, a citotoxicidade foi avaliada pelo teste do MTT, sendo os resultados analisados estatisticamente pelo teste ANOVA, com significância de $P < 0,05$. Todos os materiais testados exibiram viabilidade celular superior a 91,8%, não sendo observada diferença estatística entre os materiais. Entretanto, houve uma diferença estatisticamente significativa associada à viabilidade celular em relação ao ERRM. Assim, os autores concluíram que o cimento biocerâmico ERRM demonstrou níveis de citotoxicidade similares em comparação aos cimentos à base de MTA testados.

Khalil e Eid, em 2013, investigaram e compararam o efeito sistêmico do DiaRoot BioAggregate e do ProRoot MTA cinza e MTA Angelus branco no fígado e rim após 7 e 30 dias. Para isso, tubos de teflon preenchidos com os materiais foram inseridos no subcutâneo de ratos; amostras de sangue foram coletadas a fim de

investigar mudança nas funções renais e hepáticas após os períodos pré-estabelecidos. No dia 7, observaram reação inflamatória grave, em ambos os subgrupos em comparação com o controle; porém, a gravidade diminuiu após 30 dias. As funções renais não foram afetadas após 7 dias, mas posteriormente aumentou após 30 dias. As funções do fígado aumentaram após 7 dias e diminuiu no subgrupo BioAggregate após 30 dias, enquanto no subgrupo MTA, teve um aumento no nível de função hepática. Dessa forma, concluíram que o MTA apresentou efeitos adversos no fígado e nos rins que foram significativamente mais graves do que as do BioAggregate, mas sem danos permanentes.

Em um estudo realizado por Okiji e Han, em 2013, os pesquisadores compararam MTA branco, Endo Sequence BC Sealer e Biodentine quanto à sua capacidade de produzir apatitas e incorporar Ca e Si na dentina adjacente do canal radicular após imersão em solução salina fosfatada (PBS). Para isso, preencheram raízes de dentes humanos com um dos materiais e imergiram em PBS durante 1, 7, 30 ou 90 dias (n = 5). A morfologia e a composição elementar dos precipitados superficiais e da dentina interfacial foram analisadas usando espectroscopia de raios X. Além disso, a quantidade de íons Ca^{++} liberados foi medida pela titulação de EDTA. Este estudo confirmou que o Endo Sequence BC Sealer causou uma menor profundidade de incorporação de Ca e Si em comparação com Biodentine e o MTA, segundo os autores, muito provavelmente por causa da menor capacidade de liberação de íons deste material. Demonstraram que todos os materiais testados liberaram íons Ca^{++} , causaram precipitação proporcional de superfície de Ca e P e causaram a absorção de Ca e Si na dentina do canal radicular, indicando a bioatividade de todos. Em comparação com Biodentine e MTA, no entanto, o BC Sealer mostrou menor liberação de íons Ca e não mostrou a incorporação de Ca e Si tão profundamente na dentina radicular.

Em 2014, foi realizado um estudo a fim de avaliar a biocompatibilidade de três cimentos endodônticos, MTA, Óxido de zinco e eugenol (OZE) e Biodentine, em tecido subcutâneo de ratos. Para isso, Mori *et al.* avaliaram períodos experimentais de 7, 14 e 30 dias, após esse tempo os animais foram sacrificados, e as amostras levadas para análise histopatológica. Aos 7 dias, o processo inflamatório foi moderado quando em contato com o BD, no entanto, aos 14 e 30 dias o processo inflamatório se mostrou leve ou não significativo. Nas amostras de MTA foram observadas poucas células inflamatórias durante os períodos analisados. Já nos

espécimes de OZE, aos 7 dias células inflamatórias estavam ausentes, enquanto que, aos 14 e 30 dias o processo inflamatório foi classificado como grave ou moderado. Desse modo, concluiu-se que o BD foi biocompatível.

Khalil and Abunasef, em 2015, avaliaram os efeitos do MTA e do ERRM após a implantação subcutânea durante 7 e 30 dias. Após 7 dias, o MTA produziu uma inflamação significativamente maior, envolvendo a deposição de proteína amilóide e um aumento da população de mastócitos em comparação com ERRM ($P < 0,05$). Após 30 dias, o grupo ERRM exibiu reações inflamatórias significativamente menos intensa em comparação com os grupos MTA. As áreas de agregação de células mononucleares, formação de abscessos e necrose foram observadas com maior frequência no grupo MTA. A espessura da cápsula fibrosa foi significativamente aumentada no MTA em comparação com os grupos ERRM. As proteínas semelhantes a amiloides foram mais frequentemente encontradas no MTA do que nos espécimes ERRM. Assim, os achados sugeriram que o ERRM e o MTA causam um efeito prejudicial quando implantados em tecidos subcutâneos de ratos após 7 e 30 dias, entretanto, ERRM é significativamente menos prejudicial aos tecidos do que a MTA.

Em uma análise in vivo, Fonseca *et al.* 2015 relataram que o Biodentine apresentou maior número de células inflamatórias e células imunomarcadas de interleucina-6 (IL-6) em comparação com MTA aos 7 e 15 dias, no entanto, esta reação revelou uma redução gradual e significativa da imunoexpressão de IL-6 nas cápsulas adjacentes ao Biodentine aos 7 a 60 dias, confirmando a biocompatibilidade do Biodentine (FONSECA *et al.*, 2015).

Kim *et al.*, em 2016, realizaram um estudo com 18 ratos, onde cavidades dentárias foram preparadas e a polpa coberta por ProRoot MTA, Biodentine e BioAggregate. Os espécimes foram analisados por meio de micro-tomografia (micro CT) e imunohistoquímica para detectar sialoproteína de dentina. Como resultados obteve-se que o ProRoot MTA e o Biodentine apresentaram significativa formação de tecido duro, além deste último formar um tecido mais duro, espesso e homogêneo. Chegou-se à conclusão que tanto o Biodentine quanto o BioAggregate podem ser considerados como alternativa ao ProRoot MTA, que apresenta ainda a desvantagem de proporcionar manchamento dental.

Em estudo recente, Hinata *et al.*, em 2017, avaliaram a habilidade de três materiais à base de silicato de cálcio em produzir precipitados de apatita após serem

implantados em tecido subcutâneo de ratos. Eles perceberam que os precipitados foram provavelmente produzidos pela interação dos íons cálcio liberados dos materiais, com íons fosfato advindos dos fluidos corporais, contribuindo para a formação de fosfato de cálcio nas superfícies interfaciais dos materiais. Neste estudo, uma área rica em Ca^{++} e PO_4^{---} foi detectada ao longo da interface material-tecido, sendo indicativo de biomineralização em todas as amostras. Esses achados sugerem que todos os materiais foram bioativos e causaram biomineralização *in vivo*, embora o grau tenha diferido entre os materiais.

4. DISCUSSÃO

Em 2002, Holland *et al.* relataram a reação do tecido subcutâneo de ratos ao implante de MTA como tolerável e biocompatível em igual intensidade a muitos outros materiais de preenchimento radicular, concordando com Parrirokh e Torabinejad, em 2010, e Yaltirik *et al.*, em 2004, que afirmaram ser a formação de uma cápsula fibrosa em torno do material implantado uma indicação de tolerância tecidual.

Khalil e Abunasef, em 2015, indicaram que o MTA provocou significativamente mais efeitos prejudiciais que o ERRM, e tanto MTA como ERRM provocaram reações inflamatórias significativamente mais extensas do que o grupo controle nos intervalos de 7 e 30 dias, mas que diminuíram significativamente após 30 dias, confirmando estudos anteriores (SHAHI *et al.*, 2006; BOSIO *et al.*, 2014; GARCIA *et al.*, 2014). Em contraste, Tavares *et al.*, 2013 e Aguilar *et al.*, 2014 relataram reações inflamatórias em tecido subcutâneo que persistiram por longos períodos, até 90 dias, após a implantação dos materiais.

Loushine *et al.*, em 2011, demonstraram que o EndoSequence BC Sealer apresentou severa toxicidade continuando moderadamente citotóxico durante 6 semanas. Porém, em outro estudo, Willershausen *et al.*, (2013) ao avaliar a citotoxicidade em fibroblastos do ligamento periodontal humano relataram que após 72 e 96 horas o ERRM não apresentou-se citotóxico. E, estudos declararam que o ERRM é biologicamente aceitável com viabilidade celular elevada (DAMAS *et al.*, 2011). Apesar de apresentarem composições semelhantes, tratam-se de dois materiais distintos, BC Sealer como cimento obturador e ERRM como cimento

reparador. Dessa forma, um cimento reparador deve ser mais biocompatível do que o cimento obturador.

Khalil e Eid, em 2013, investigaram e compararam o efeito tóxico sistêmico do DiaRoot BioAggregate e do ProRoot MTA cinza no fígado e rim após 7 e 30 dias; concluíram que o MTA apresentou efeitos adversos no fígado e nos rins. Estes foram significativamente mais graves do que as reações ao BioAggregate, mas sem produzirem danos permanentes, confirmando estudo anterior de Anderson, em 2001, que afirma que as lesões teciduais na área local provocam efeitos adversos sistêmicos em órgãos distantes.

Estudos investigaram o ERRM e relataram características favoráveis em termos de citotoxicidade (ALANEZI *et al*, 2010; DAMAS *et al*, 2011), atividade antibacteriana e potencial de biomineralização (SHOKOUHINEJAD *et al*, 2011; CHEN *et al*, 2016). No entanto, apenas um estudo (KHALIL *et al*, 2015) avaliou a resposta tecidual frente a implantação subcutânea de ERRM e o potencial de bioatividade foi questionado *in vivo* (MOINZADEH *et al*, 2016).

Em 2010, Yuan *et al*. testaram o efeito do BA em odontoblastos, comprovando que o material não é citotóxico, concordando com Batur *et al.*, 2013, ao comparar os efeitos de citotoxicidade do ProRoot MTA e o BA, onde concluíram que o BA apresentou resultados significativamente melhores do que o MTA.

A bioatividade do MTA depende do seu alto pH que resulta da liberação de íons de cálcio mesmo após a presa (HANSEN *et al.*, 2011). Além disso, os materiais reparadores recentemente desenvolvidos, incluindo ERRM, exibiram bioatividade e compatibilidade biológicas são semelhantes às do MTA (DAMAS *et al.*, 2011; ZHU *et al*, 2014). Quanto ao grau de liberação de íons cálcio, estudos demonstram que todos os materiais à base de silicato de cálcio liberaram íons Ca e causam precipitação de Ca e P proporcional a superfície quando em meios ricos em fosfato (OKIJI E HAN, 2013; HINATA *et al.*, 2017).

Rodrigues *et al*, 2017, ao avaliar o efeito do MTA e do Biodentine na viabilidade, diferenciação osteogênica e expressão de BMP-2 em células osteogênicas, constataram que, ambos os materiais, destacaram-se pela capacidade de induzir BMP-2. Em estudos anteriores foi visto que o MTA poderia induzir a expressão do gene BMP-2 e calcificação em células de ligamento periodontal humano (MAEDA *et al.*, 2010). Porém, a avaliação da expressão de mRNA de BMP-2 em células expostas à Biodentine ainda não havia sido relatado na

literatura. Assim, concluíram que tanto o MTA quanto o Biodentine mostraram biocompatibilidade e bioatividade na sobre- expressão de células BMP-2. O Biodentine teve um efeito significativamente maior na mineralização do que MTA.

Diante o avanço ao nível do conhecimento sobre a Biologia Pulpar e Endodontia reparativa novos tratamentos requerem maiores exigências, para isso, novos materiais tem sido desenvolvidos a fim de promover melhores resultados, proporcionando longevidade ao tratamento.

Assim, os materiais biocerâmicos apresentados MTA, Biodentine, Endo Sequence BC Sealer e Bioaggregate mostraram bons resultados frente a reações teciduais em subcutâneo de ratos e citotoxicidade, o que lhes garantem ótimas qualidades quanto à biocompatibilidade e a bioatividade, caracterizando- os com excelente potencial mineralizador e reparador.

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto, os estudos encontrados na literatura revelaram evidências positivas sobre os materiais biocerâmicos apresentados. Sugerindo assim, a sua boa aplicabilidade clínica, pois são materiais biocompatíveis, não vindo a causar danos para os pacientes. De acordo com os estudos in vitro que investigam a capacidade de biomineralização, ate então, tem sido uma das principais características, pois assim, torna a possibilidade de maiores chances de um bom prognóstico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALANEZI AZ, JIANG J, SAFAVI KE, ET AL. Cytotoxicity evaluation of EndoSequence Root Repair Material. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2010;109:e122–5.

ANDERSON JM. Biological responses to materials. **Annu Rev Mater Res.** 2001;31: 81–110.

AGUILAR FG, ROBERTI GARCIA LF, PANZERI PIRES-DE-SOUZA FC. Biocompatibility of new calcium aluminate cement (EndoBinder). **J Endod** 2012;38:367–71. MTA. **Int Endod J.** 2014;47:667–74.

BOSIO CC, FELIPPE GS, BORTOLUZZI EA. Subcutaneous connective tissue reactions to iRoot SP, mineral trioxide aggregate (MTA) Fillapex, DiaRoot BioAggregate and MTA. **Int Endod J** 2014;47:667–74.

CAMILLERI J. Hydration mechanisms of mineral trioxide aggregates. **Int Endod J.** 2007; 40: 462-70.

COOMARASWAMY KS, LUMLEY PJ, HOFMANN MP. Effect of bismuth oxide radioopacifier content on the material properties of an endodontic Portland cement-based (MTA-like) system. **J Endod.** 2007; 33(3): 295-8.

CHENG L, YE F, YANG R, LU X, SHI Y, LI L. Osteoinduction of hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate bioceramics in mice with a fractured fibula. **Acta Biomater.** 2010;6(4):1569-1574.

DAMAS BA, WHEATER MA, BRINGAS JS, HOEN MM. Cytotoxicity comparison of mineral trioxide aggregates and EndoSequence bioceramic root repair materials. **J Endod.** 2011;37:372–5.

FONSECA TS. Tissue reaction induced by Biodentine™ and White MTA in rat subcutaneous [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2014.

FORMOSA LM, MALLIA B, CAMILLERI J. The effect of curing conditions on the physical properties of tricalcium silicate cement for use as a dental biomaterial. **Int. Endod J.** 2012; 45(4): 326-36.

GARCIA LDA F, HUCK C, MENEZES DE OLIVEIRA L. Biocompatibility of new calcium aluminate cement: tissue reaction and expression of inflammatory mediators and cytokines. **J Endod** 2014;40:2024–9.

GEURTSSEN W. Biocompatibility of root canal filling materials. **Aust Endod J.** 2001;27(1):12-21. doi:10.1111/j.1747-4477.2001.tb00445.x

HANSEN SW, MARSHALL JG, SEDGLEY CM. Comparison of intracanal EndoSequence root repair material and ProRoot MTA to induce pH changes in simulated root resorption defects over 4 weeks in matched pairs of human teeth. **J Endod** 2011;37:502–6.

HESS D, SOLOMON E, SPEARS R, HE J. Retreatability of a bioceramic root canal sealing material. **J Endod.** 2011;37:1547–9.

HAN L. & OKIJI T. Bioactivity evaluation of three calcium silicate- based endodontic materials. **Int Endod J.** 2013.

KIM J, SONG YS, MIN KS, KIM SH, KOH JT, LEE BN, CHANG HS, HWANG IN, OH WM, HWANG YC. Evaluation of reparative dentin formation of ProRoot MTA, Biodentine and BioAggregate using micro-CT and immunohistochemistry. **Restor Dent Endod.** 2016 Feb;41(1):29-36. doi: 10.535/rde.2016.41.1.29. Epub 2016 Jan 4.

KHALIL, W. A.; ABUNASEF, S. K. Can Mineral Aggregate and Nanoparticulate EndoSequence Root Repair Material Produce Injurious Effects to Rat Subcutaneous Tissue? **J Endod** 2015; 41:1151 -1156.

KHALIL W. A. & EID N. F. Biocompatibility of BioAggregate and mineral trioxide aggregate on the liver and kidney. **Int Endod J.** 2013; 46:730-737.

LEONARDO MR, LEAL JM. Materiais obturadores de canais radiculares. In: Leonardo MR. Endodontia: tratamento de canais radiculares: princípios técnicos e biológicos. São Paulo: Artes Médicas; 2005. p. 1063-145.

MURRAY PE, GARCÍA GODOY C, GARCÍA GODOY F. How is the bio compatibility of dental biomaterials evaluated? **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2007;12:e258-266.

NASSEH A. The rise of bioceramics. **Endodontic Practice** 2009;2:17-22.

PERARD M., LE CLERC J., MEARY F., F. P´EREZ, S. TRICOT-DOLEUX, P. Pellen-MUSSI. "Spheroid model study comparing the biocompatibility of Biodentine and MTA," **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, vol. 24, no. 6, pp. 1527–1534, 2013.

RAHIMI M, JAINAEN A, PARASHOS P, MESSER HH. Bonding of resin-based sealers to root dentin. **J Endod**. 2009;35(1):121-4. doi:10.1016/j.joen.2008.10.009

SCHEMBRI M, PEPLOW G, CAMILLERI J. Analyses of heavy metals in mineral trioxide aggregate and Portland cement. **J Endod**. 2010; 36(7): 1210-5.

SCHILDER H. Filing root canals in three dimensions. **J Endod**. 2006;32(4):281-90. doi:10.1016/j.joen.2006.02.007.

SHAHI S, RAHIMI S, LOTFI M. A comparative study of the biocompatibility of three root-end filling materials in rat connective tissue. **J Endod**. 2006;32:776–80.

SWARUP S, RAO A. Bioceramics in pediatric endodontics. 1st ed. Trivandrum: Lambert Academic Publishing; 2013. p53-68.

TANOMARU-FILHO M, CHAVES FALEIROS FB, SAÇAKI JN, HUNGARO DUARTE MA, GUERREIRO-TANOMARU JM. Evaluation of pH and calcium ion release of root-end filling materials containing calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate. **J Endod**. 2009; 35: 1418-21.

TAVARES CO, BOTTCHEER DE, ASSMANN E. Tissue reactions to a new mineral trioxide aggregate–containing endodontic sealer. **J Endod** 2013;39:653–7.

WEIS MV, PARASHOS P, MESSER HH. Effect of obturation technique on sealer cement thickness and dentinal tubule penetration. **Int Endod J.** 2004;37(10):653-63. doi:10.1111/j.1365-2591.2004.00839.x

ZHANG W, LI Z, PENG B. Assessment of a new root canal sealer's apical sealing ability. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2009b;107:e79–82

ZHANG H, PAPPEN FG, HAAPASALO M. Dentin enhances the antibacterial effect of mineral trioxide aggregate and bioaggregate. **J Endod.** 2009;35:221-4.

ZHU L, YANG J, ZHANG J, PENG B. A comparative study of BioAggregate and ProRoot MTA on adhesion, migration, and attachment of human dental pulp cells. **J Endod** 2014; 40:1118–23.