

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 22/03/2024.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Rafaela Nanami Handa Inada

Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, alteração volumétrica e interface dentina/material de novos cimentos reparadores e obturadores biocerâmicos

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Rafaela Nanami Handa Inada

Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, alteração volumétrica e interface dentina/material de novos cimentos reparadores e obturadores biocerâmicos

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutora em Odontologia, na Área de Endodontia

Orientador: Prof. Dr. Mário Tanomaru Filho

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri

Araraquara

2022

I35a

Inada, Rafaela Nanami Handa

Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, alteração volumétrica e interface dentina/material de novos cimentos reparadores e obturadores biocerâmicos / Rafaela Nanami Handa Inada. -- Araraquara, 2022

108 f. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientador: Mário Tanomaru-Filho

Coorientador: Paulo Sérgio Cerri

1. Materiais Biocompatíveis. 2. Ratos. 3. Microtomografia por Raio-X. 4. Endodontia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Rafaela Nanami Handa Inada

Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, alteração volumétrica e interface dentina/material de novos cimentos reparadores e obturadores biocerâmicos

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau em Doutora em Odontologia

Prof. Dr. Mário Tanomaru Filho

Prof^a. Dr^a. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

Prof. Dr. Guilherme Ferreira da Silva

Prof. Dr. Marco Antônio Húngaro Duarte

Araraquara, 22 de março de 2022

DADOS CURRICULARES

Rafaela Nanami Handa Inada

- Nascimento:** 20 de novembro de 1991 - Araraquara – SP
- Filiação:** Renato Hideo Inada
Tereza keiko Handa Inada
- 2011-2016** Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP
- 2014** Curso de Extensão “Estética do Sorriso” pela Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas- regional de Araraquara- APCD
- 2015** Curso de Extensão em Cirurgia Oral Menor pela Associação Brasileira de Odontologia- regional de Araraquara- ABO
- 2016-2018** Especialização em Endodontia pela Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia – FAEPO
- 2016-2018** Mestrado em Odontologia, área de Endodontia, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP
- 2018-2022** Doutorado em Odontologia, área de Endodontia, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

Dedico à realização desse trabalho,

Aos meus pais, Renato e Tereza, meu alicerce que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando em todas as minhas decisões e respeitando minhas vontades. Obrigada por todo amor e carinho que me proporcionaram, e por todos o esforço que fizeram para dar a melhor educação a mim e meu irmão. Dedico a eles a realização deste trabalho como forma de agradecimento pois, eles sempre me incentivaram a buscar o conhecimento e a superar minhas dificuldades. Todas as minhas conquistas, realizações e superações eu devo a eles. Não existem palavras ou gestos que demonstrem a minha gratidão, amor e admiração que tenho por eles.

Ao meu irmão, Renato, que me incentivou a alcançar meus objetivos e superar minhas dificuldades todo esse processo de aprendizado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**. É Ele que me guia, me dá saúde e paz e me fortalece a cada dia para superar todos os obstáculos e a seguir em frente.

Aos meus pais, **Renato e Tereza**, que estiveram ao meu lado me dando todo apoio nessa etapa de aprendizado. Agradeço eternamente todo amor, incentivo, carinho que me proporcionaram! Tenho muito orgulho de ser filha de vocês e sempre os amarei. Tentarei ao máximo dar o melhor de mim sempre.

Ao meu irmão **Renato** que sempre esteve ao meu lado me apoiando em minhas decisões e me incentivando.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Mário Tanomaru Filho**, que me deu um voto de confiança e me acolheu como orientanda, desde o mestrado até o doutorado. Obrigada pelos conhecimentos ensinados, experiências e oportunidades. Agradeço por toda a paciência e compreensão durante todos esses anos, sempre me incentivando a buscar o meu melhor. Foram anos de muito aprendizado que com toda certeza levarei para o resto de minha vida. Obrigada por me ajudar a seguir esse caminho e acreditar no meu potencial. Foi uma grande honra ter sido sua orientada e fazer parte desta equipe.

Ao meu co-orientador, **Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri**, que me recebeu de braços abertos em seu departamento e me auxiliou nessa nova jornada, que foi o doutorado. Enriqueceu muito o projeto e toda a colaboração que foi proporcionada foi de grande valia. Sua co-orientação a foi essencial para realização deste projeto, por isso agradeço por todo conhecimento e paciência durante esses anos.

A professora **Juliane Maria Guerreiro Tanomaru**, que foi essencial para realização deste doutorado. Obrigada por toda a disponibilidade, dedicação, ajuda e conhecimento durante esses anos, foram de extrema importância.

Aos professores **Guilherme Ferreira da Silva, Morgana Rodrigues Guimarães Stabili e Marco Antônio Húngaro Duarte**, por aceitarem fazer parte da banca de qualificação e/ou defesa. A contribuição de cada um será de grande valia e tenho a certeza que todas as considerações serão de um enriquecimento enorme para este projeto.

Aos professores do departamento de endodontia: **Fábio Berbert, Idomeo Bonetti Filho, Renato Leonardo e Gisele Faria** e do departamento de histologia: **Estela Sasso Cerri** por todo o conhecimento compartilhado desde a graduação até a pós-graduação.

Aos meus amigos de turma: **Victor, Jäder, Cristiane, Hernán, Livía, Jéssica, Matheus, Fernanda, Giselle e Evelin** que estiveram desde o início desta jornada comigo,

participando de clínicas, seminários e congressos. Agradeço por todos esses momentos juntos, de aprendizado, companheirismo e amizade. Obrigada por sempre estarem disposto a ajudar e compartilhar todos esses anos juntos.

As minhas amigas **Camila** e **Marcela**, que foram essências durante esses anos. Cada uma delas me ajudaram de maneira diferentes e especiais em cada etapa dessa jornada. Agradeço ambas por toda a ajuda, amizade e companheirismo. Em especial a **Marcela**, que esteve comigo em todo processo prático para realização desta pesquisa, me auxiliando e dando apoio.

À **Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP** representada pelo diretor **Prof. Dr. Edson Alves de Campos** e vice-diretora **Profa. Dra. Patricia Pertomilli Nordi Sasso Garcia**

A todos os funcionários da faculdade por serem sempre tão prestativos, em especial aos funcionários do Departamento de Odontologia Restauradora, **Vanderlei**, por nos permitir trabalhar em um ambiente limpo e organizado e a **Creuza Hortênci**, por todo trabalho prestado ao nosso departamento, Agradeço também os funcionários da pós-graduação **José Alexandre Garcia** e **Cristiano Afonso Lamounier** por toda paciência e dedicação e ajuda durante todos esse anos e às funcionárias da biblioteca da FOAr, em especial à **Ana Cristina Jorge** por toda colaboração e disponibilidade.

Ao técnico do laboratório de Histologia: **Pedro Simões**, pela ajuda no laboratório na realização de várias etapas essenciais deste Doutorado. Obrigada por todo conhecimento compartilhado.

A todos os meus colegas de departamento da Endodontia e da Histologia, que fizeram parte dessa jornada, na qual compartilhamos risadas, conhecimentos e dúvidas, meus sinceros obrigada.

A todos os amigos de infância e de faculdade, em especial **Audrey, Marina, Inara, Najla, Rafael, Gabriela, Maurício, Laís, Débora, Giovana**, que sempre estiveram ao meu lado, ouvindo todas as minhas angustias, rindo ao meu lado, dando força quando eu precisei e comemorando minhas vitórias, agradeço a vocês meus queridos amigos, todo esse apoio.

Aos meus familiares que também sempre estiveram torcendo para meu sucesso e desejando as melhores coisas para mim. Obrigada por estarem comigo.

Um agradecimento especial à **CAPES**, o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Muito obrigada a todos!

“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua própria produção ou a sua construção”.

Paulo Freire*

* Freire P. Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa. Brasil: Paz e Terra; 1997.

Inada RNH. Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, alteração volumétrica e interface dentina/material de novos cimentos reparadores e obturadores biocerâmicos [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

Materiais biocerâmicos são desenvolvidos para utilização como cimentos reparadores e para obturação de canais radiculares. **Publicação 1:** Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, porosidade e interface dentina/material dos cimentos: Bio-C Sealer (BIOC), Sealer Plus BC (SP), TotalFill BC Sealer (TF) em comparação com AH Plus (AHP). A resposta tecidual no subcutâneo de ratos foi avaliada por meio da implantação de tubos de dentina humana com cimentos e tubos vazios (grupo controle-GC) por 7, 15, 30 e 60 dias. Cortes histológicos foram corados com hematoxilina e eosina (HE) para análise de espessura de cápsula e densidade numérica de células inflamatórias/mm²(CIs). Interleucina-6 (IL-6) e osteocalcina (OCN) também foram avaliadas. von Kossa foi realizado para identificação de depósitos de cálcio. Porosidade e interface dentina/material foram analisados por meio de microtomografia computadorizada (Micro-CT). Os dados foram submetidos aos testes ANOVA e Tukey, com significância de 5%. Em todos os grupos, a espessura de cápsula diminuiu com o decorrer do tempo. AHP exibiu mais CIs e células IL-6-imunopositivas comparado com outros cimentos ($P < 0,05$). Aos 7 dias, o BIOC mostrou mais CIs e células IL-6-imunopositivas em comparação com SP e TF ($P < 0,05$). Aos 15 e 30 dias, nenhuma diferença significativa para CIs e células IL-6-imunopositivas foram detectadas entre SP e TF ($P > 0,05$). BIOC, SP, TF e GC não apresentaram diferenças significativas ($P > 0,05$) após 60 dias. Estruturas von Kossa-positivas e birrefringentes foram observadas ao redor de todos os materiais. BIOC, SP e TF exibiram células OCN- imunopositivas em todos os períodos. BIOC apresentou maior porosidade que SP e TF ($P < 0,05$). BIOC, SP, TF e AHP apresentaram similar porcentagem de espaços vazios na interface ($P > 0,05$). Conclui-se que BIOC, SP, TF são biocompatíveis e apresentam bioatividade, e vazios de interface similar ao AHP. **Publicação 2:** Avaliação da biocompatibilidade, potencial bioativo, porosidade e interface dentina/material de materiais biocerâmicos reparadores: Bio-C Repair (BIOC-R) e MTA repair HP (MTAHP) em comparação ao cimento à base de óxido de zinco e eugenol (IRM). A avaliação da biocompatibilidade e potencial bioativo foram realizadas por meio da implantação de tubos de dentina preenchidos com os materiais e tubos vazios como grupo controle (GC). Após 7, 15, 30 e 60 dias, os tubos e tecidos adjacentes foram removidos para mensuração da capsula, contagem das células inflamatórias/mm²(CIs), detecção das células IL-6 e OCN imunopositivas e von Kossa para identificação de depósitos de cálcio. Análise de micro-CT foi realizada para avaliação da porosidade e interface. Os dados foram submetidos aos testes ANOVA e Tukey, com significância de 5%. As cápsulas de IRM apresentaram maior espessura, CIs e células IL-6- imunopositivas, aos 7 e 15 dias ($P < 0,05$). As cápsulas de BIOC-R exibiram maior espessura e CIs do que MTAHP em 7 dias ($P < 0,05$) e mais células IL-6 -imunopositivas em 7 e 15 dias ($P < 0,05$). Aos 30 e 60 dias, não foram observadas diferenças significativas no número de CIs, espessura da cápsula e número de células IL-6- imunopositivas entre os grupos ($P > 0,05$). Células OCN-imunopositivas, von Kossa positivo e estruturas birrefringentes foram observadas apenas em BIOC-R e MTAHP. BIOC-R e IRM apresentaram baixa porosidade e vazios ($P > 0,05$). O MTAHP apresentou maior porosidade e vazios na interface ($P < 0,05$). Conclui-se que BIOC-R, MTAHP e IRM são materiais biocompatíveis, porém apenas BIOC-R e MTAHP possuem potencial bioativo. MTAHP apresentou maior porosidade e presença de vazios na interface.

Palavras chave: Materiais Biocompatíveis. Ratos. Microtomografia por Raio-X. Endodontia.

Inada RNH. Evaluation of biocompatibility, bioactive potential, volumetric change, and dentine/material interface of new bioceramics root repair material and sealer [tese de doutorado] Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

Bioceramic materials are developed for use as root repair material and root canal fillings. **Publication 1:** Evaluation of biocompatibility, bioactive potential, porosity and dentin/material interface of cements: Bio-C Sealer (BIOC), Sealer Plus BC (SP), TotalFill BC Sealer (TF) compared to AH Plus (AHP). The subcutaneous tissue response of rats was evaluated by implanting human dentin tubes with cements and empty tubes (control group-GC) for 7, 15, 30 and 60 days. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin (HE) for analysis of capsule thickness and numerical density of inflammatory cells/mm² (ICs). Interleukin-6 (IL-6) and osteocalcin (OCN) were also evaluated. von Kossa was performed to identify calcium deposits. Porosity and dentin/material interface were analyzed using micro computed tomography (micro-CT). Data were submitted to ANOVA and Tukey tests, with a significance of 5%. In all groups, capsule thickness decreased over time. AHP exhibited more ICs and IL-6-immunopositive cells compared to other cements ($P < 0.05$). At 7 days, BIOC showed more ICs and IL-6-immunopositive cells compared to SP and TF ($P < 0.05$). At 15 and 30 days, no significant differences for ICs and IL-6-immunopositive cells were detected between SP and TF ($P > 0.05$). BIOC, SP, TF and GC showed no significant differences ($P > 0.05$) after 60 days. von Kossa-positive and birefringent structures were observed around all materials. BIOC, SP and TF exhibited OCN-immunopositive cells in all periods. BIOC showed higher porosity than SP and TF ($P < 0.05$). BIOC, SP, TF and AHP showed similar percentage of voids at the interface ($P > 0.05$). It is concluded that BIOC, SP and TF are biocompatible and present bioactivity, and interface voids similar to AHP. **Publication 2:** Assessment of biocompatibility, bioactive potential, porosity and dentin/material interface of repairing bioceramic materials: Bio-C Repair (BIOC-R) and MTA repair HP (MTAHP) compared to zinc oxide-eugenol-based cement (IRM). The evaluation of biocompatibility and bioactivity were performed by implanting dentin tubes filled with the materials and empty tubes as a control group (GC). After 7, 15, 30 and 60 days, the tubes and adjacent tissues were removed to measure the capsule, count inflammatory cells/mm² (ICs), detect immunopositive IL-6 and OCN cells, and von Kossa to identify calcium deposits. Micro-CT analysis was performed to evaluate porosity and interface. Data were submitted to ANOVA and Tukey tests, with a significance of 5%. The IRM capsules showed greater thickness, ICs and IL-6-immunopositive cells at 7 and 15 days ($P < 0.05$). BIOC-R capsules exhibited greater thickness and ICs than MTAHP at 7 days ($P < 0.05$) and more IL-6-immunopositive cells at 7 and 15 days ($P < 0.05$). At 30 and 60 days, no significant differences were observed in the number of ICs, capsule thickness and number of IL-6-immunopositive cells between groups ($P > 0.05$). OCN-immunopositive, von Kossa positive cells and birefringent structures were observed only in BIOC-R and MTAHP. BIOC-R and IRM showed low porosity and voids ($P > 0.05$). MTAHP showed higher porosity and voids at the interface ($P < 0.05$). It is concluded that BIOC-R, MTAHP and IRM are biocompatible materials. However, just BIOC-R and MTAHP have bioactive potential. MTAHP showed higher porosity and presence of voids at the interface.

Keywords: Biocompatible Materials. Rats. X-Ray Microtomography. Endodontics

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 PROPOSIÇÃO.....	19
2.1 Objetivo Geral.....	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3 PUBLICAÇÕES	20
3.1 Publicação 1.....	20
3.2 Publicação 2.....	52
4 DISCUSSÃO.....	71
5 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS	75
APÊNDICE A- METODOLOGIA EXPANDIDA.....	88
APÊNDICE B- SUBMISSÃO DOS ARTIGOS.....	104
ANEXO A-CEUA.....	106
ANEXO B-CEP.....	107

1 INTRODUÇÃO

Cerâmicas são materiais inorgânicos e não metálicos obtido pelo aquecimento de minerais brutos em altas temperaturas¹. Biocerâmicos são materiais cerâmicos biocompatíveis de combinações entre silicato de cálcio e o fosfato de cálcio, podendo incluir ainda partículas de alumina, zircônia e vidros bioativos^{2,3}. O tipo de biocerâmico utilizado e sua interação com o tecido hospedeiro, permite a sua classificação como “bioinerte”, ou seja que não promove interação com o ambiente biológico, como por exemplo os componentes alumina e zircônia; ou “bioativo” que pode sofrer interações interfaciais com o tecido circundante, tais como vidros bioativos, cerâmica de vidro bioativo, hidroxiapatita e silicatos de cálcio. Além disso, as cerâmicas bioativas podem ser reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, que eventualmente são substituídos ou incorporados ao tecido como o fosfato tricálcico e vidros bioativos^{2,4}.

Atualmente, os biocerâmicos apresentam ampla aplicabilidade tanto na área médica quanto odontológica. Podendo ser utilizados para usos cirúrgicos, como substituições de articulações ou tecidos⁴, reparo de defeitos ósseos, aumento do rebordo alveolar, obliteração do seio nasal e correção de fratura do assoalho orbital⁵. Também são indicados para uso protético como implantes, próteses e revestimentos para melhorar a biocompatibilidade desses implantes metálicos^{5,6} e para uso restaurador como materiais substituto da dentina, capeamento pulpar, hipersensibilidade e remineralização dentinária^{5,7}.

Na endodontia, os biocerâmicos foram introduzidos na década de 1990, primeiro como materiais para obturação retrógrada e para reparo de perfurações radiculares, e depois como cimentos obturadores^{8,9}. O fato dos biocerâmicos serem bioativos¹⁰, biocompatíveis, e quimicamente estáveis dentro do ambiente biológico¹¹, ampliaram a sua utilização clínica. Bioatividade do material está relacionando quando este material promove a formação de hidroxiapatita semelhante a osso após ser imersa em fluidos corporais¹².

A mineralização dos tecidos inclui diversos eventos celulares, expressões e a interação de várias moléculas. A avaliação da formação de tecidos mineralizados pode ser realizada por técnicas de imuno-histoquímica, e detecção de proteínas como a osteocalcina, encontrada na matriz óssea e secretada por osteoblastos, com papel importante no processo de mineralização^{13,14}. O método von Kossa também é utilizado para avaliar a formação de tecido calcificado, baseando-se na avaliação da precipitação de cálcio¹⁵.

A biocompatibilidade de um material é relacionada com a capacidade de provocar uma resposta biológica apropriada em uma determinada aplicação¹⁶. Um material biocompatível apresenta redução da resposta inflamatória com o decorrer do tempo¹⁷. Durante a resposta

inflamatória, as células inflamatórias sintetizam e liberam diversos mediadores químicos moduladores da inflamação, como a interleucina-6 (IL-6), produzida em resposta à estímulos como agressões e infecções por células como fibroblastos, macrófagos e neutrófilos^{18,19}. Pode estar relacionada com a inflamação da polpa dentária, visto que ela atua como mediadora da resposta do hospedeiro^{20,21}.

Na fase de reparação do tecido conjuntivo ocorre redução de células inflamatórias e imunopositivas à IL-6, acompanhado pela presença de diversos fibroblastos entre feixes de fibras colágenas, o que evidencia o processo de reparação do tecido^{22,23}. Desta forma, cimentos reparadores e obturadores dos canais radiculares devem ser biocompatíveis e, se possível, bioativos uma vez que estão em contato com os tecidos perirradiculares e podem influenciar no reparo e neoformação óssea²⁴.

Estudos, in vivo, principalmente em tecido subcutâneo de ratos são recomendados pela ISO para avaliação da resposta biológica provocada pelos diferentes materiais^{15,24-31}. Diversos estudos utilizam implante de tubos de polietileno por serem um material inerte^{24,27-30}. Considerando-se que cimentos biocerâmicos, principalmente os prontos para uso, são de natureza hidrofílica e necessitam de umidade proveniente da dentina para reação de presa³², tubos de dentina humana possibilitam maior proximidade com a situação clínica^{10,33-35}, assim como avaliação das interações da interface parede dentinária/material^{34,35}.

Mineral Trioxide Aggregate (MTA), foi o primeiro material de silicato de cálcio na endodontia, desenvolvido pela Universidade de Loma Linda (Califórnia, EUA) no ano de 1993³⁶. O MTA é um cimento reparador amplamente utilizado na área endodôntica, para capeamento pulpar, pulpotomia, selamento de perfuração radicular, apicificação e obturação retrógrada³⁷, devido a sua capacidade seladora, biocompatibilidade e capacidade de induzir a deposição de tecido mineralizado^{19,38-42}. Essa capacidade de indução de tecido duro, está relacionado na formação de hidroxiapatita⁴³⁻⁴⁷, e é de extrema importância para os materiais reparadores no processo de reparo e neoformação óssea^{10,48}.

Entretanto, há algumas desvantagens como dificuldade de manuseio, devido sua consistência⁷ longo tempo de presa⁴⁹ e escurecimento dentário⁵⁰⁻⁵². Diversos cimentos endodônticos à base de silicato de tricálcico, principal componente bioativo do MTA foram desenvolvidos, com intuito de superar as desvantagens do MTA. Associado à diferentes tipos de radiopacificadores, como óxido de zircônio (ZrO_2), óxido de nióbio (Nb_2O_5) e tungstato de cálcio (Ca_2WO_4), esses cimentos demonstram possuir biocompatibilidade⁵³, citocompatibilidade^{54,55}, radiopacidade adequada⁵⁶, bioatividade semelhante ao MTA, menor tempo de presa, baixa solubilidade e liberação de íons de cálcio⁵⁷.

O BIO-C Repair, é um cimento biocerâmico reparador desenvolvido pela Angelus® Indústria de Produtos Odontológicos S/A (Londrina, Brasil), que possui excelente capacidade de preenchimento, baixa alteração volumétrica⁵⁸, adequada radiopacidade, pH alcalino e não promove escurecimento dentário⁵⁹. Indicado para os tratamentos de perfuração de raiz ou furca via canal ou cirúrgica, reabsorção interna via canal ou cirúrgica, reabsorção externa, retrobturação em cirurgia parendodôntica, capeamento pulpar direto ou indireto, apicificação, apicigênese, pulpotomia e regeneração pulpar. É um cimento reparador pronto para uso, pronto para uso, composto por silicato tricálcico, aluminato de cálcio, óxido de cálcio, óxido de zircônio, óxido de ferro, dióxido de silício e agente de dispersão.

Benetti et al.⁶⁰ avaliaram *in vitro* a citotoxicidade e em subcutâneos de ratos, a biocompatibilidade e mineralização do Bio-C Repair (Angelus) comparado ao MTA repair HP (Angelus) e MTA branco (Angelus), através de tubos de polietileno contendo os materiais ou vazios (controle) removidos do tecido subcutâneo de ratos após 7 e 30 dias. Os autores observaram que aos 7 e 30 dias, os grupos apresentaram inflamação moderada e leve, respectivamente. Além disso, todos os materiais mostraram estruturas positivas para von Kossa e luz polarizada. Concluindo que, o Bio-C Repair teve citocompatibilidade semelhante aos materiais à base de MTA, foi biocompatível e induziu à mineralização.

Ghilotti et al.⁶¹ compararam a composição química, a morfologia ultraestrutural, bem como seus efeitos biológicos nas células da polpa dental humana do Biodentine (Septodont) ProRoot MTA (Dentsply) e Bio-C Repair, através de um estudo *in vitro*. Os autores observaram que o Bio-C Repair evidenciou uma baixa concentração de cálcio e a maior concentração de zircônio. Demonstrou também uma adesão adequada das células da polpa dental humana (hDPCS) aos materiais. Concluíram que o Bio-C Repair demonstrou excelente citocompatibilidade, semelhante ao Biodentine e ProRoot MTA.

Lopéz-Garcia et al.⁶² realizaram um estudo *in vitro* para avaliar algumas propriedades biológicas do Bio-C Repair e Bio-C Sealer (Angelus). Foram avaliados os efeitos desses materiais em diversas diluições nas células-tronco do ligamento periodontal, além do perfil de liberação iônica e pH. Como resultados foram observados um pH semelhante nestes cimentos. Bio-C Sealer liberou significativamente mais íons Cálcio e Silício em comparação com Bio-C Repair. O Bio-C Sealer não diluído induziu uma redução significativa na viabilidade celular, sobrevivência celular e migração celular quando comparado ao controle. Os autores concluíram que o Bio-C Repair apresentou maior viabilidade celular, taxas de migração, maior adesão e proliferação de células em comparação ao Bio-C Sealer.

Klein-Junior et al.⁶³, avaliaram os efeitos citotóxicos, *in vitro*, do Biodentine, MTA Repair HP, Bio-C Repair e Bio-C Repair Íon+. Como resultados foram observados que todos os materiais demonstraram redução na viabilidade celular. Bio-C Repair Íon+ apresentou citotoxicidade leve e moderada nas análises de 24 horas e 7 dias, respectivamente. Bio-C Repair e Biodentine apresentaram citotoxicidade leve, e MTA Repair HP exibiu citotoxicidade moderada em ambos os intervalos. Concluindo que a Biodentine, MTA e Repair HP apresentaram em ordem crescente a maior viabilidade celular. Bio-C Repair e Bio-C Repair Íon+ apresentaram citotoxicidade moderada, semelhante ao MTA Repair HP na análise de 7 dias.

Outro cimento reparador biocerâmico da Angelus® Indústria de Produtos Odontológicos S/A (Londrina, Brasil) é o MTA repair HP, que é a base de silicato tricálcico e contém tungstato de cálcio na composição. Segundo o fabricante o MTA Repair HP é um material reparador de alta plasticidade, com indicações comuns ao MTA. A diferença entre o MTA Angelus (Angelus Soluções Odontológicas, Londrina, Brasil) e o MTA Repair HP é a substituição da água destilada por líquido contendo água e plastificante orgânico, facilitando o manuseio e inserção do material e o tungstato de cálcio como agente radiopacificador. Cintra et al.⁶⁴ utilizaram tubos de polietileno em subcutâneo de ratos e demonstraram que o MTA Repair HP é biocompatível e possui uma capacidade de mineralização similar ao MTA Angelus, além de uma maior viabilidade das células de fibroblastos em comparação com o MTA branco após um período mais longo. Além de promover uma resposta biológica adequada em células da polpa dentária humana (hDPSCs) em termos de proliferação celular, morfologia, migração e ligação^{65,66}.

Ferreira et al.⁶⁷ também avaliaram a biocompatibilidade utilizando tubos de polietileno em subcutâneo de ratos. Além da citotoxicidade, tempo de presa, fluidez, radiopacidade e solubilidade em água do MTA repair HP e o MTA branco (Angelus). Os autores observaram que não houve diferença no tempo de presa, radiopacidade, solubilidade entre os cimentos. O MTA repair HP mostrou ser biocompatível, com propriedades físico-químicas e biológicas adequadas e com melhor fluidez quando comparado ao MTA.

Delfino et al.²⁷ avaliaram a resposta tecidual por meio de tubos de polietileno implantados no subcutâneo de ratos promovida pelo Bio-C Pulpo (Angelus), MTA Repair HP e MTA branco (Angelus) e também avaliaram as alterações hepáticas que tais materiais poderiam causar. Concluindo que Bio-C Pulpo, MTA repair HP e MTA branco não causaram alterações morfológicas no fígado e nenhuma alteração significativa nos níveis séricos de TGO

e TGP, que são enzimas que refletem o status de funcionamento do fígado. Além disso, demonstraram ser materiais biocompatíveis e com potencial bioativo.

Queiroz et al.⁵⁵ avaliaram *in vitro* a citotoxicidade, bioatividade, atividade antibacteriana contra *Enterococcus faecalis* e testes físico-químicos de tempo de presa, radiopacidade, pH e solubilidade comparando materiais experimentais à base de silicato tricálcico (TCS), associados a radiopacificadores óxido de zircônio (ZrO_2), tungstato de cálcio ($CaWO_4$) ou óxido de nióbio (Nb_2O_5), com o MTA Repair HP. Os autores observaram que MTA repair HP apresentou menor tempo de presa comparados com os outros materiais e radiopacidade acima de 3 mmAl. Além disso, observaram que todos os cimentos apresentaram pH alcalino, baixa solubilidade, nenhum efeito citotóxico, bioatividade e atividade antibacteriana contra *Enterococcus faecalis*.

O material de restauração intermediária (IRM) (Dentsply, Delaware, Estados Unidos) é um material restaurador apresentado na forma de pó que consiste em óxido de zinco e poli metacrilato de metila e líquido com eugenol e ácido acético. Utilizado, antigamente, como material retrobturador na endodontia^{68,69} com o intuito de superar as desvantagens que o amálgama proporcionava como a dificuldade de manipulação e inserção⁷⁰, infiltração marginal^{69,71}, citotoxicidade^{72,73}, baixa biocompatibilidade⁷⁴⁻⁷⁶. Diversos estudos utilizam o IRM como comparativo com os novos materiais de silicato de cálcio⁷⁷⁻⁷⁹.

Já foi relatado na literatura taxas de sucesso clínico semelhante ao MTA^{80,81}, baixo grau de porosidade e espaços vazios⁷⁸, baixa alteração volumétrica^{82,83} e boa adaptação marginal⁸⁴. Entretanto há estudos na literatura que observaram que o eugenol e o zinco presentes na sua composição são os principais componentes citotóxicos^{85,86}. Além da baixa viabilidade³⁸ e fixação celular⁸⁷, citotoxicidade⁸⁸, há diversos estudos que observaram uma menor biocompatibilidade^{89,90}, deficiente adaptação marginal^{91,92} e baixo selamento apical comparado ao MTA^{93,94}.

Segundo Koch⁹⁵, na área de desenvolvimento de materiais em endodontia, o principal avanço é relacionado ao uso da tecnologia biocerâmica; na obturação endodôntica. A obturação tem como um dos seus objetivos, finalidade biológica, como a não interferência no reparo e se possível promover estimulação⁹⁶. Para ser considerado um cimento ideal são necessárias algumas características como: biocompatibilidade, selamento marginal, permitir ou induzir o processo de reparo e neoformação óssea, apresentar atividade antimicrobiana, ser de fácil manipulação e inserção, não ser solúvel nos fluidos corporais após o endurecimento, ser radiopaco, assim como ser de baixo custo⁹⁷⁻¹⁰⁰. Entretanto, não existe um cimento que tenha todas essas características.

Cimentos obturadores biocerâmicos apresentam algumas vantagens como uma biocompatibilidade e ação bactericida devido ao seu pH alcalino. Além disso, apresentam capacidade de formar hidroxiapatita, promovendo uma ligação entre a dentina e os materiais obturadores⁴. Atualmente, os cimentos biocerâmicos são também desenvolvidos na forma pré-misturada, diminuindo os riscos de uma mistura não homogênea¹⁰¹.

O Bio-C Sealer é um cimento obturador biocerâmico pronto para uso desenvolvido pela Angelus® Indústria de Produtos Odontológicos S/A (Londrina, Brasil). Indicado para obturações de canais radiculares permanentes é composto por silicatos de cálcio, aluminato de cálcio, óxido de cálcio, óxido de zircônio, óxido de ferro, dióxido de silício e agente de dispersão. Bio-C Sealer tem demonstrado adequada capacidade de preenchimento do canal radicular^{102,103}, tempo de presa adequado, capacidade de alcalinização, adequado escoamento e radiopacidade, além de baixa alteração volumétrica¹⁰⁴.

Silva et al.²⁹, avaliaram a biocompatibilidade e o potencial bioativo de cimentos Bio-C Sealer e Sealer Plus BC (MK Life) em comparação com AH Plus (Dentsply), após a implantação de tubos de polietileno contendo os materiais no tecido subcutâneo de ratos durante os períodos de 7,15,30 dias e concluíram que Bio-C Sealer e Sealer Plus BC são biocompatíveis e apresentam potencial bioativo. Okamura et al.¹⁰⁵ também estudaram a biocompatibilidade do Bio-C Sealer em raízes de dentes de cães e concluíram ser um material biocompatível e seguro para uso em contato próximo com o tecido periapical.

López-García et al.¹⁰⁶ avaliaram *in vitro* a citotoxicidade e potencial de mineralização do Bio-C Sealer e TotalFill BC Sealer (FKG Dentine) em comparação com o AH Plus e concluíram que Bio-C Sealer e TotalFill BC Sealer demonstraram melhor citocompatibilidade, migração, morfologia celular, fixação celular e capacidade de mineralização do que AH Plus. Além dessas propriedades, o potencial antibacteriano do Bio-C Sealer contra bactérias comuns em infecções endodônticas primárias e secundárias também foi avaliada, demonstrando o material possuir atividade antibacteriana¹⁰⁷.

Sealer Plus BC também é o cimento obturador biocerâmico, pronto para uso, lançado pela indústria MK Life dental and medical products (Porto Alegre, Brasil). Segundo o fabricante, o Sealer Plus BC é um cimento insolúvel, radiopaco, sem alumínio, com óxido de zircônio; silicato tricálcio; silicato dicálcio; hidróxido de cálcio e propilenoglicol em sua composição. O cimento demonstra ser biocompatível e bioativo em subcutâneo de ratos^{29,108}, de baixa citotoxicidade¹⁰⁸, baixo tempo de presa, pH alcalino, adequada radiopacidade, fluidez e liberação de cálcio¹⁰⁹, porém com alta solubilidade^{109,110}. Benetti et al.¹⁰⁸ avaliaram a biocompatibilidade com tubos de polietileno em subcutâneo de ratos e citotoxicidade *in vitro*

do Sealer Plus BC em comparação com MTA Fillapex (Angelus) e AH Plus e constataram que Sealer Plus BC é biocompatível quando comparado ao MTA Fillapex e AH Plus, e é menos citotóxico quando são utilizados extratos menos diluídos.

Outro cimento à base de silicato de cálcio, pronto para uso, é o TotalFill BC Sealer (FKG Dentaire SA, La Chaux-de-Fonds, Suíça). Este material apresenta óxido de zircônia como agente radiopacificadores e tem demonstrado não ser citotóxico^{106,111,112}, possuir ação seladora¹¹³, ser antimicrobiano⁵⁴, pH alcalino¹¹⁴, ser hidrófilo, promover a difusão de hidróxido de cálcio¹¹⁵, possuir radiopacidade adequada¹⁰⁴ e biocompatível^{116,117}. Após a análise da interface dentina/material para avaliar o potencial de bioatividade foi observado a deposição de mineral^{118,119}.

Silva et al.²⁴, avaliaram a biocompatibilidade e o potencial bioativo do TotalFill BC Sealer, AH Plus e um cimento experimental base de silicato tricálcico, com a implantação de tubos de polietileno em subcutâneo de ratos, durante os períodos de 7,15,30 e 60 dias e concluíram que o TotalFill BC Sealer e o cimento experimental apresentaram potencial bioativo e biocompatibilidade. Santos et al.¹²⁰ também avaliaram a biocompatibilidade e bioatividade do TotalFill BC Sealer e TotalFill BC Sealer HiFlow através de implante subcutâneo em tecido conjuntivo de ratos e concluíram que o TotalFill BC Sealer e o TotalFill BC Sealer HiFlow são biocompatíveis e apresentam potencial bioatividade quando implantados no tecido subcutâneo.

O AH Plus (Dentsply, Konstanz, Alemanha) é um cimento endodôntico à base de resina epóxi considerado como “padrão ouro” para comparações com outros cimentos¹²¹, devido sua adequada propriedade seladora¹²², estabilidade dimensional¹²³, propriedade adesiva¹²⁴, radiopacidade^{125,126} e possuir atividade antibacteriana¹²⁷. No entanto, em relação a biocompatibilidade e citotoxicidade há controvérsias na literatura. Alguns estudos mostraram uma elevada toxicidade¹¹⁶ e reação inflamatória persistente^{128,129}, outros observaram uma não toxicidade ou baixa toxicidade^{130,131} e diminuição do infiltrado inflamatório¹³². Quando analisado sua interface dentina/material não foi observado nenhuma mudança¹³³. São necessários mais estudos para confirmação.

Além do material endodôntico necessitar de propriedades biológicas adequadas são necessárias propriedades físico-químicas para o sucesso a longo prazo do tratamento endodôntico¹³⁴. A microtomografia computadorizada (micro-CT) é uma ferramenta não destrutiva usada para avaliar propriedades de materiais^{83,110,135,136}. Torres et al.⁸² utilizando a micro-CT avaliaram a capacidade de preenchimento e alteração volumétrica dos cimentos MTA repair HP, Bio-C Repair e IRM, e concluíram que Bio-C Repair é um material com capacidade de preenchimento e baixa alteração volumétrica.

O micro-CT também pode ser usado para medir a porosidade dos materiais do canal radicular^{135,136} e avaliar a interface entre a parede dentinária e o material endodôntico de acordo com a porcentagem de lacunas e vazios no material obturador^{58,137} permitindo a avaliação de vazios entre a superfície da parede dentinária e o material^{137,138}. Vergarças et al.¹³⁹ avaliaram os defeitos marginais e vazios do MTA Branco, MTA Repair HP e Bio-C Repair, utilizando o micro-CT. Foi observado que não houve diferença estatística na porcentagem de defeitos marginais entre os materiais e o MTA branco apresentou menos vazios que o Bio-C e o MTA Repair HP.

Torres et al.¹³⁵ também utilizaram do micro-CT para avaliar a estabilidade volumétrica e morfológica, porosidade e vazios de interface do MTA branco (Angelus), Biodentine e IRM, após imersão em solução salina tamponada com fosfato (PBS), e observaram que MTA e IRM apresentaram estabilidade dimensional e volumétrica. Biodentine apresentou adaptabilidade adequada e menores valores de porosidade que o MTA, porém após a imersão em PBS houve redução dimensional deste material, além de aumento na porosidade e vazios de interface.

Torres et al.¹¹⁰, empregando micro-CT, avaliaram solubilidade, alteração volumétrica e presença de vazios dos cimentos TotalFill BC Sealer, Sealer Plus BC e Bio-C Sealer em comparação com o AH Plus sob o efeito da imersão em água destilada ou solução salina tamponada com fosfato (PBS) e observaram que TotalFill BC Sealer, Sealer Plus BC e Bio-C Sealer apresentaram solubilidade significativamente maiores do que AH Plus, e acima do recomendado pela ISO 6876¹⁴⁰. Porém, todos os cimentos avaliados apresentaram presença baixa alteração volumétrica e foram semelhantes em relação aos espaços vazios.

Sendo assim, diante do exposto, tornam-se oportuno, estudos que avaliem essas propriedades físico-químicas e biológicas, por metodologias que simulem condições clínicas como implante de tubos de dentina, e associação com métodos que empregam Micro-CT.

5 CONCLUSÕES

Os cimentos obturadores biocerâmicos Bio-C Sealer, Sealer Plus BC, TotalFill BC Sealer, podem ser considerados biocompatíveis por induzirem uma resposta inflamatória de intensidade leve, favorecendo o tecido tecidual. Além disso, esses cimentos demonstraram apresentar bioatividade. O AH Plus apresentou reação inflamatória de severa a moderada e não demonstrou bioatividade. Bio-C Sealer, Sealer Plus BC e TotalFill BC Sealer apresentaram maior porosidade que AH Plus, mas porcentagem semelhantes de vazios de interface em relação ao AH Plus.

Os cimentos reparadores biocerâmicos Bio-C Repair e MTA repair HP apresentaram biocompatibilidade e bioatividade. IRM demonstrou ser biocompatível, porém não apresentou bioatividade. MTA repair HP apresentou maior porosidade e presença de vazios de interface comparada ao Bio-C Repair e IRM.

REFERÊNCIAS¹

1. Shenoy A, Shenoy N. Dental ceramics: an update. *J Conserv Dent*. 2010; 13(4): 195.
2. Best SM, Porter AE, Thian ES, Huang J. Bioceramics: past, present and for the future. *J Eur Ceram Soc*. 2008; 28(7): 1319–27.
3. Candeiro GTDM, Correia FC, Duarte MAH, Ribeiro-Siqueira DC, Gavini G. Evaluation of radiopacity, pH, release of calcium ions, and flow of a bioceramic root canal sealer. *J Endod*. 2012; 38(6): 842–5.
4. Koch K, Brave D. A new day has dawned: the increased use of bioceramics in endodontics. *Dentaltown*. 2009 apr; 39–43.
5. Surya SR, Jadhav GR, Gathani KM, Kotadia P. Bioceramics in endodontics: a review. *J Ista Univ Facul Dent*. 2017; 51(3 suppl 1): 128–37.
6. Leal F, De-Deus G, Brandão C, Luna AS, Fidel SR, Souza EM. Comparison of the root-end seal provided by bioceramic repair cements and white MTA. *Int Endod J*. 2011; 44(7): 662–8.
7. Prati C, Gandolfi MG. Calcium silicate bioactive cements: biological perspectives and clinical applications. *Dent Mater*. 2015; 31(4): 351–70.
8. Koch KA, Brave DG. Bioceramics, part I: the clinician's viewpoint. *Dent Today* 2012; 31(1): 130–135.
9. Wang Z. Bioceramic materials in endodontics. *Endodontic Topics*. 2015; 32(1): 3–30.
10. Reyes-Carmona JF, Felipe MS, Felipe WT. Biomineralization ability and interaction of mineral trioxide aggregate and white Portland Cement with dentin in a phosphate-containing fluid. *J Endod*. 2009; 35(5): 731–6.
11. Camilleri J, Pitt Ford TR. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *Int Endod J*. 2006; 39(10): 747–54.
12. Bohner M, Lemaître J. Can bioactivity be tested in vitro with SBF solution? *Biomaterials*. 2009; 30(12): 281–312.
13. Thomson T, Berry J, Somerman M, Kirkwood K. Cementoblasts maintain expression of osteocalcin in the presence of mineral trioxide aggregate. *J Endod*. 2003; 29(6): 407–12.
14. Owen TA, Aronow M, Shalhoub V, Barone LM, Wilming L, Tassinari MS et al. Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix. *J Cell Physiol*. 1990; 143(3): 420–30.

¹ De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/#biblioteca/manual>.

15. Viola NV, Guerreiro-Tanomaru JM, Silva GF, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M, Cerri PS. Biocompatibility of an experimental MTA sealer implanted in the rat subcutaneous: quantitative and immunohistochemical evaluation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012; 100(7): 1773–81.
16. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent*. 2001; 86(2): 203–9.
17. Siqueira- Junior J, Lopes H. *Endodontia: biologia e técnica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
18. Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LTA. The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review. *Int Endod J*. 2014; 47(7): 615-21.
19. Tanomaru-Filho M, Luis MR, Leonardo MR, Tanomaru JMG, Silva LAB. Evaluation of periapical repair following retrograde filling with different root-end filling materials in dog teeth with periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 102(1): 127–32.
20. 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.
21. Zhou HM, Shen Y, Zheng W, Li L, Zheng YF, Haapasalo M. Physical properties of 5 root canal sealers. *J Endod*. 2013; 39(10): 1281–6.
22. Silva GF, Tanomaru-Filho M, Bernardi MIB, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS. Niobium pentoxide as radiopacifying agent of calcium silicate-based material: evaluation of physicochemical and biological properties. *Clin Oral Investig*. 2015; 19(8): 2015–25.
23. Silva GF, Bosso R, Ferino RV., Tanomaru-Filho M, Bernardi MIB, Guerreiro-Tanomaru JM et al. Microparticulated and nanoparticulated zirconium oxide added to calcium silicate cement: evaluation of physicochemical and biological properties. *J Biomed Mater Res A*. 2014; 102(12): 4336–45.
24. Silva ECA, Tanomaru-Filho M, Silva GF, Lopes CS, Cerri PS, Guerreiro Tanomaru JM. Evaluation of the biological properties of two experimental calcium silicate sealers: an in vivo study in rats. *Int Endod J*. 2021; 54(1): 100-11.
25. Olsson B, Sliwkowski A, Langeland K. Subcutaneous implantation for the biological evaluation of endodontic materials. *J Endod*. 1981; 7(8): 355-67.
26. Bósio CC, Felipe GS, Bortoluzzi EA, Felipe MCS, Felipe WT, Rivero ERC. Subcutaneous connective tissue reactions to iRoot SP, mineral trioxide aggregate (MTA) Fillapex, DiaRoot BioAggregate and MTA. *Int Endod J*. 2014; 47(7): 667–74.

27. Delfino MM, Abreu Jampani JL, Lopes CS, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E et al. Comparison of Bio-C Pulpo and MTA Repair HP with white MTA: effect on liver parameters and evaluation of biocompatibility and bioactivity in rats. *Int Endod J*. 2021; 54(9): 1597–613.
28. Delfino MM, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Cerri PS. Immunoinflammatory response and bioactive potential of GuttaFlow, Bioseal and MTA Fillapex in the rat subcutaneous tissue. *Sci Rep*. 2020; 10(7173): 1–15.
29. Silva ECA, Tanomaru-Filho M, Silva GF da, Delfino MM, Cerri PS, Guerreiro-Tanomaru JM. Biocompatibility and bioactive potential of new calcium silicate-based endodontic sealers: Bio-C Sealer and Sealer Plus BC. *J Endod*. 2020; 46(10): 1470–7.
30. Saraiva J, Fonseca T, Silva GF, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru J, Tanomaru-Filho M et al. Reduced interleukin-6 immunoexpression and birefringent collagen formation indicate that MTA Plus and MTA Fillapex are biocompatible. *Biomed Mater*. 2018; 13(3): 035002.
31. Fonseca TS, Silva GF, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS. In vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunoexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus. *Int Endod J*. 2016; 49(2): 145–53.
32. Motwani N, Ikhar A, Nikhade P, Chandak M, Rathi S, Dugar M, et al. Premixed bioceramics: a novel pulp capping agent. *J Conserv Dent*. 2021; 24(2): 124–9.
33. Hørsted P, Fejerskov O, Johannsen G. A model for experimental endodontics by transplanting human dental roots subcutaneously to rats. *Scand J Dent Res*. 1980; 88(5): 412-7
34. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Otoboni-Filho JA, Bernabé PFE, Dezan E. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tubes filled with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide. *J Endod*. 1999; 25(3): 161-6.
35. Holland R, de Souza V, Nery M, Bernabé PFE, Otoboni-filho J, Dezan-junior E et al. Calcium salts deposition in rat connective tissue after the implantation of calcium hydroxide-containing sealers. *J Endod*. 2002; 28(3): 173-6.
36. Torabinejad M, White JD. Tooth filling material and method of use. US patent. 1995; (19): 1–11.
37. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod*. 1999; 25(3): 197–205.
38. Lee SJ, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *J Endod*. 1993; 19(11): 541–4.
39. Sarkar NK, Caicedo R, Ritwik P, Moiseyeva R, Kawashima I. Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *J Endod*. 2005; 31(2): 97-100.

40. Tanomaru JMG, Tanomaru-Filho M, Hotta J, Watanabe E, Ito IY. Antimicrobial activity of endodontic sealers based on calcium hydroxide and MTA. *Acta Odontol Latinoam*. 2008; 21(2): 147–51.
41. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-part III: clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod*. 2010; 36(3): 400–13.
42. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J Endod*. 2010; 36(1): 16–27.
43. Mente J, Geletneky B, Ohle M, Koch MJ, Friedrich Ding PG, Wolff D et al. Mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping: an analysis of the clinical treatment outcome. *J Endod*. 2010; 36(5): 806–13.
44. Camilleri J. Investigation of Biodentine as dentine replacement material. *J Dent*. 2013; 41(7): 600–10.
45. Nowicka A, Lipski M, Parafiniuk M, Sporniak-Tutak K, Lichota D, Kosierkiewicz A et al. Response of human dental pulp capped with Biodentine and mineral trioxide aggregate. *J Endod*. 2013; 39(6): 743–7.
46. Kim JR, Nosrat A, Fouad AF. Interfacial characteristics of Biodentine and MTA with dentine in simulated body fluid. *J Dent*. 2015; 43(2): 241–7.
47. Xuereb M, Sorrentino F, Damidot D, Camilleri J. Development of novel tricalcium silicate-based endodontic cements with sintered radiopacifier phase. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(5): 967–82.
48. Tay FR, Pashley DH, Rueggeberg FA, Loushine RJ, Weller RN. Calcium phosphate phase transformation produced by the interaction of the Portland cement component of white mineral trioxide aggregate with a phosphate-containing fluid. *J Endod*. 2007; 33(11): 1347–51.
49. Kogan P, He J, Glickman GN, Watanabe I. The effects of various additives on setting properties of MTA. *J Endod*. 2006; 32(6): 569–72.
50. Camilleri J. Color stability of white mineral trioxide aggregate in contact with hypochlorite solution. *J Endod*. 2014; 40(3): 436–40.
51. Kohli MR, Yamaguchi M, Setzer FC, Karabucak B. Spectrophotometric analysis of coronal tooth discoloration induced by various bioceramic cements and other endodontic materials. *J Endod*. 2015; 41(11): 1862–6.
52. Możyńska J, Metlerski M, Lipski M, Nowicka A. Tooth discoloration induced by different calcium silicate-based cements: a systematic review of in vitro studies. *J Endod*. 2017; 43(10): 1593–601.

53. Silva GF, Guerreiro-Tanomaru JM, da Fonseca TS, Bernardi MIB, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M et al. Zirconium oxide and niobium oxide used as radiopacifiers in a calcium silicate-based material stimulate fibroblast proliferation and collagen formation. *Int Endod J*. 2017; 50(2): e95–e108.
54. Zordan-Bronzel CL, Tanomaru-Filho M, Rodrigues EM, Chávez-Andrade GM, Faria G, Guerreiro-Tanomaru JM. Cytocompatibility, bioactive potential and antimicrobial activity of an experimental calcium silicate-based endodontic sealer. *Int Endod J*. 2019; 52(7): 979–86.
55. Queiroz MB, Torres FFE, Rodrigues EM, Viola KS, Bosso-Martelo R, Chavez-Andrade GM et al. Physicochemical, biological, and antibacterial evaluation of tricalcium silicate-based reparative cements with different radiopacifiers. *Dent Mater*. 2021; 37(2): 311–20.
56. Húngaro Duarte MA, de Oliveira El Kadre GD arc, Vivan RR, Guerreiro Tanomaru JM, Filho MT, de Moraes IG. Radiopacity of Portland cement associated with different radiopacifying agents. *J Endod*. 2009; 35(5): 737–40.
57. Bosso-Martelo R, Guerreiro-Tanomaru JM, Viapiana R, Berbert FLC, Duarte MAH, Tanomaru-Filho M. Physicochemical properties of calcium silicate cements associated with microparticulate and nanoparticulate radiopacifiers. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(1): 83–90.
58. Torres FFE, Jacobs R, EzEldeen M, Guerreiro-Tanomaru JM, dos Santos BC, Oliveira ÉL et al. Micro-computed tomography high resolution evaluation of dimensional and morphological changes of 3 root-end filling materials in simulated physiological conditions. *J Mater Sci Mater Med*. 2020; 31(2): 14.
59. Oliveira LV, Souza GL, Silva GR, Magalhães TEA, Freitas GAN, Turrioni AP et al. Biological parameters, discolouration and radiopacity of calcium silicate-based materials in a simulated model of partial pulpotomy. *Int Endod J*. 2021; 54(11): 2133–44.
60. Benetti F, Queiroz ÍO de A, Cosme-Silva L, Conti LC, de Oliveira SHP, Cintra LTA. Cytotoxicity, biocompatibility and biomineralization of a new ready-for-use bioceramic repair material. *Braz Dent J*. 2019; 30(4): 325–32.
61. Ghilotti J, Sanz JL, López-García S, Guerrero-Gironés J, Pecci-Lloret MP, Lozano A et al. Comparative surface morphology, chemical composition, and cytocompatibility of Bio-C Repair, Biodentine, and ProRoot MTA on hDPCs. *Materials*. 2020; 13(9): 1–13.
62. López-García S, Lozano A, García-Bernal D, Forner L, Llena C, Guerrero-Gironés J et al. Biological effects of new hydraulic materials on human periodontal ligament stem cells. *J Clin Med*. 2019; 8(8): 1216.
63. Klein-Junior CA, Zimmer R, Dobler T, Oliveira V, Marinowic DR, Özkömrür A et al. Cytotoxicity assessment of Bio-C Repair Íon+: a new calcium silicate-based cement. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2021; 15(3): 152–6.

64. Cintra LTA, Benetti F, de Azevedo Queiroz ÍO, de Araújo Lopes JM, Penha de Oliveira SH, Sivieri Araújo G et al. Cytotoxicity, biocompatibility, and biomineralization of the new high-plasticity MTA material. *J Endod.* 2017; 43(5): 774–8.
65. Tomás-Catalá CJ, Collado-González M, García-Bernal D, Oñate-Sánchez RE, Forner L, Llena C et al. Biocompatibility of new pulp-capping materials NeoMTA Plus, MTA Repair HP, and Biodentine on human dental pulp stem cells. *J Endod.* 2018; 44(1): 126–132.
66. Tomás-Catalá CJ, Collado-González M, García-Bernal D, Oñate-Sánchez RE, Forner L, Llena C et al. Comparative analysis of the biological effects of the endodontic bioactive cements MTA-Angelus, MTA Repair HP and NeoMTA Plus on human dental pulp stem cells. *Int Endod J.* 2017; 50(2): e63–e72.
67. Ferreira CMA, Sassone LM, Gonçalves AS, de Carvalho JJ, Tomás-Catalá CJ, García-Bernal D et al. Physicochemical, cytotoxicity and in vivo biocompatibility of a high-plasticity calcium-silicate based material. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1–11.
68. Dorn SO, Gartner AH. Retrograde filling materials: a retrospective success-failure study of amalgam, EBA, and IRM. *J Endod.* 1990; 16(8): 391–3.
69. Bondra DL, Hartwell GR, MacPherson MG, Portell FR. Leakage in vitro with IRM, high copper amalgam, and EBA cement as retrofilling materials. *J Endod.* 1989; 15(4): 157–60.
70. Nicholls E. Retrograde filling of the root canal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1962; 15(4): 463–73.
71. Torabinejad M, Lee SJ, Hong CU. Apical marginal adaptation of orthograde and retrograde root end fillings: a dye leakage and scanning electron microscopic study. *J Endod* 1994; 20(8): 402–7.
72. Tronstad L, Wennberg A. In vitro assessment of the toxicity of filling materials. *Int Endod J.* 1980; 13(3): 131–8.
73. Chong BS, Owadally ID, Ford TRP, Wilson RF. Cytotoxicity of potential retrograde root-filling materials. *Dent Traumatol.* 1994; 10(3): 129–33.
74. Maher WP, Johnson RL, Hess J, Steiman HR, City T. Biocompatibility materials retrograde ferret canine. Amalgam and IRM. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73(6): 738–45.
75. Bodrumlu E. Biocompatibility of retrograde root filling materials: a review. *Aust Endod J.* 2008; 34(1): 30–5.
76. Ford TRP, Andreasen JO, Dorn SO, Kariyawasam SP. Effect of super-EBA as a root end filling on healing after replantation. *J Endod.* 1995; 21(1): 13–5.

77. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dent Mater.* 2013; 29(2): e20–e28.
78. Camilleri J, Grech L, Galea K, Keir D, Fenech M, Formosa L et al. Porosity and root dentine to material interface assessment of calcium silicate-based root-end filling materials. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(5): 1437–46.
79. Wang Z, Ma J, Shen Y, Haapasalo M. Acidic pH weakens the microhardness and microstructure of three tricalcium silicate materials. *Int Endod J.* 2015; 48(4): 323–32.
80. Chong BS, Pitt Ford TR, Hudson MB. A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate and IRM when used as root-end filling materials in endodontic surgery. *Int Endod J.* 2009; 42(5): 414–20.
81. Lindeboom JAH, Frenken JWFH, Kroon FHM, van den Akker HP. A comparative prospective randomized clinical study of MTA and IRM as root-end filling materials in single-rooted teeth in endodontic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(4): 495–500.
82. Torres FFE, Pinto JC, Figueira GO, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M. A micro-computed tomographic study using a novel test model to assess the filling ability and volumetric changes of bioceramic root repair materials. *Restor Dent Endod.* 2021; 46(1): 1–8.
83. Torres FFE, Guerreiro-Tanomaru JM, Pinto JC, Tanomaru-Filho M. Effect of different dimensions of test samples on the volumetric change assessment of endodontic materials. *Braz Dent J.* 2021; 32(1): 42–7.
84. Tobón-Arroyave SI, Restrepo-Pérez MM, Arismendi-Echavarría JA, Velásquez-Restrepo Z, Marín-Botero ML, García-Dorado EC. Ex vivo microscopic assessment of factors affecting the quality of apical seal created by root-end fillings. *Int Endod J.* 2007; 40(8): 590–602.
85. Meryon D, Jakeman J. The effects in vitro of zinc released from dental restorative materials. *Int Endod J.* 1985; 18(3): 211–8.
86. Jeng JH, Hahn LJ, Lu E, Wang Y, Kuo MYP. Eugenol triggers different pathobiological effects on human oral mucosal fibroblasts 1. *J Dent Res.* 1994; 73(5): 1050–5.
87. Al-Hiyasat AS, Al-Sa'eed OR, Darmani H. Quality of cellular attachment to various root-end filling materials. *J Appl Oral Sci.* 2012; 20(1): 82–8.
88. Chang SW, Lee SY, Kum KY, Kim EC. Effects of ProRoot MTA, Bioaggregate, and Micromega MTA on odontoblastic differentiation in human dental pulp cells. *J Endod.* 2014; 40(1): 113–8.

89. Wälivaara D-Å, Abrahamsson P, Isaksson S, Salata LA, Sennerby L, Dahlin C. Periapical tissue response after use of intermediate restorative material, gutta-percha, reinforced zinc oxide cement, and mineral trioxide aggregate as retrograde root-end filling materials: a histologic study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(9): 2041-7.
90. Torabinejad M, Pitt Ford TR, Abedi HR, Kariyawasam SP, Tang H-M. Tissue reaction to implanted root-end filling materials in the tibia and mandible of guinea pigs. *J Endod.* 1998; 24(7): 468-71.
91. Gundam S, Patil J, Venigalla B, Yadanaparti S, Maddu R, Gurram S. Comparison of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate, glass ionomer cement and intermediate restorative material as root-end filling materials, using scanning electron microscope: an in vitro study. *J Conserv Dent.* 2014; 17(6): 566-70.
92. Torabinejad M, Smith PW, Kettering JD, Pitt Ford TR. Comparative investigation of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod.* 1995; 21(6): 295-9.
93. Tang H, Torabinejad M, Kettering J. Leakage evaluation of root end filling materials using endotoxin. *J Endod.* 2002; 28(1): 5-7.
94. Bhatia S, Jain A, Sood H, Jain K. Comparative study of sealing ability of different filling materials for root end: an in vitro evaluation. *Dent J Adv Stud.* 2021; 9(01): 22-6.
95. Koch K. Bioceramic technology-the game changer in endodontics. *Art Dent.* 2011; 3(41): 164-73.
96. Leonardo MR. Endodontia: tratamento de canais radiculares, princípios técnicos e biológicos. 4 ed. São Paulo: Artes médicas; 2005.
97. Grossman LI. Prevention in Endodontic Practice. *J Am Dent Assoc.* 1971; 82(2): 395-6.
98. Abedi HR, Ingle JJ. Mineral trioxide aggregate: a review of a new cement. *J Calif Dent Assoc.* 1995; 23(11): 36-9.
99. Torabinejad M, Higa RK, McKendry DJ, Pitt Ford TR. Dye leakage of four root end filling materials: effects of blood contamination. *J Endod.* 1994; 20(4): 159-63.
100. Morinaga K, Nakagawa K-I, Carr Gb. Tissue reactions after intraosseous implantation of three retrofilling materials. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2003; 44(1): 1-7.
101. Malhotra S, Hegde MN, Shetty C. Bioceramic technology in endodontics. *J Adv Med Med Res.* 2014; 4(12): 2446-54.

102. Tanomaru-Filho M, Torres FFE, Pinto JC, Santos-Junior AO, Tavares KIMC, Guerreiro-Tanomaru JM. Micro-computed tomographic evaluation of a new system for root canal filling using calcium silicate-based root canal sealers. *Restor Dent Endod.* 2020; 45(3): e34.
103. Tanomaru-Filho M, Torres FFE, Pinto JC, Guerreiro-Tanomaru JM, Pereira MC, Filho MT et al. Flow, filling ability and apical extrusion of new calcium silicate-based sealers: a micro-computed tomographic study. *Dent Oral Biol Craniofac Res.* 2020; 3(3): 1–6.
104. Zordan-Bronzel CL, Esteves Torres FF, Tanomaru-Filho M, Chávez-Andrade GM, Bosso-Martelo R, Guerreiro-Tanomaru JM. Evaluation of physicochemical properties of a new calcium silicate-based sealer, Bio-C Sealer. *J Endod.* 2019; 45(10): 1248–52.
105. Okamura T, Chen L, Tsumano N, Ikeda C, Komasa S, Tominaga K et al. Biocompatibility of a high-plasticity, calcium silicate-based, ready-to-use material. *Materials.* 2020; 13(21): 4770.
106. López-García S, Pecci-Lloret MR, Guerrero-Gironés J, Pecci-Lloret MP, Lozano A, Llena C et al. Comparative cytocompatibility and mineralization potential of Bio-C sealer and TotalFill BC Sealer. *Materials.* 2019; 12(19): 1–12.
107. Barbosa VM, Pitondo-Silva A, Oliveira-Silva M, Martorano AS, Rizzi-Maia C de C, Silva-Sousa YTC et al. Antibacterial activity of a new ready-to-use calcium silicate-based sealer. *Braz Dent J.* 2020; 31(6): 611–6.
108. Benetti F, de Azevedo Queiroz ÍO, de Oliveira PHC, Conti LC, Azuma MM, de Oliveira SHP et al. Cytotoxicity and biocompatibility of a new bioceramic endodontic sealer containing calcium hydroxide. *Braz Oral Res.* 2019; 33(42): 1–9.
109. Mendes AT, da Silva PB, Só BB, Hashizume LN, Vivan RR, da Rosa RA et al. Evaluation of physicochemical properties of new calcium silicate-based sealer. *Braz Dent J.* 2018; 29(6): 536–40.
110. Torres FFE, Zordan-Bronzel CL, Guerreiro-Tanomaru JM, Chávez-Andrade GM, Pinto JC, Tanomaru-Filho M. Effect of immersion in distilled water or phosphate-buffered saline on the solubility, volumetric change and presence of voids within new calcium silicate-based root canal sealers. *Int Endod J.* 2020; 53(3): 385–91.
111. Chang SW, Lee SY, Kang SK, Kum KY, Kim EC. In vitro biocompatibility, inflammatory response, and osteogenic potential of 4 root canal sealers: Sealapex, Sankin Apatite root sealer, MTA Fillapex, and IRoot SP root canal sealer. *J Endod.* 2014; 40(10): 1642–8.
112. Rodríguez-Lozano FJ, García-Bernal D, Oñate-Sánchez RE, Ortolani-Seltenerich PS, Forner L, Moraleda JM. Evaluation of cytocompatibility of calcium silicate-based endodontic sealers and their effects on the biological responses of mesenchymal dental stem cells. *Int Endod J.* 2017; 50(1): 67–76.

113. 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.* 2009; 107(6): e79-82.
114. Tanomaru-Filho M, Torres FFE, Chávez-Andrade GM, de Almeida M, Navarro LG, Steier L et al. Physicochemical properties and volumetric change of silicone/bioactive glass and calcium silicate-based endodontic sealers. *J Endod.* 2017; 43(12): 2097–101.
115. Zhang H, Shen Y, Ruse ND, Haapasalo M. Antibacterial activity of endodontic sealers by modified direct contact test against *Enterococcus faecalis*. *J Endod.* 2009; 35(7): 1051–5.
116. Zhang W, Li Z, Peng B. Ex vivo cytotoxicity of a new calcium silicate-based canal filling material. *Int Endod J.* 2010; 43(9): 769–74.
117. Colombo M, Poggio C, Dagna A, Meravini MV, Riva P, Trovati F et al. Biological and physico-chemical properties of new root canal sealers. *J Clin Exp Dent.* 2018; 10(2): e120–6.
118. Han L, Okiji T. Bioactivity evaluation of three calcium silicate-based endodontic materials. *Int Endod J.* 2013; 46(9): 808–14.
119. Carvalho CN, Grazziotin-Soares R, de Miranda Candeiro GT, Martinez LG, de Souza JP, Oliveira PS et al. Micro push-out bond strength and bioactivity analysis of a bioceramic root canal sealer. *Iran Endod J.* 2017; 12(3): 343–8.
120. Santos JM, Coelho CM, Sequeira DB, Marques JA, Pereira JF, Sousa V et al. Subcutaneous implantation assessment of new calcium-silicate based sealer for warm obturation. *Biomedicines.* 2021; 9(1): 24.
121. Garrido ADB, Lia RCC, França SC, da Silva JF, Astolfi-Filho S, Sousa-Neto MD. Laboratory evaluation of the physicochemical properties of a new root canal sealer based on Copaifera multijuga oil-resin. *Int Endod J.* 2010; 43(4): 283–91.
122. Siqueira JF, Rêças IN, Valois CRA. Apical sealing ability of five endodontic sealers. *Aust Endod J.* 2001; 27(1): 33–5.
123. Viapiana R, Flumignan DL, Guerreiro-Tanomaru JM, Camilleri J, Tanomaru-Filho M. Physicochemical and mechanical properties of zirconium oxide and niobium oxide modified Portland cement-based experimental endodontic sealers. *Int Endod J.* 2014; 47(5): 437–48.
124. Saleh IM, Ruyter IE, Haapasalo M, Ørstavik D. The effects of dentine pretreatment on the adhesion of root-canal sealers. *Int Endod J.* 2002; 35(10): 859–66.
125. Tanomaru-Filho M, Jorge ÉG, Guerreiro Tanomaru JM, Gonçalves M. Radiopacity evaluation of new root canal filling materials by digitalization of images. *J Endod.* 2007; 33(3): 249–51.

126. Sonntag D, Ritter A, Burkhart A, Fischer J, Mondrzyk A, Ritter H. Experimental amine-epoxide sealer: a physicochemical study in comparison with AH Plus and EasySeal. *Int Endod J*. 2015; 48(8): 747–56.
127. Leonardo M, Silva L, Filho M, Bonifacio K, Ito I. In vitro evaluation of antimicrobial activity of sealers and pastes used in endodontics. *J Endod*. 2000; 26(7): 391-4.
128. Silveira CMM, Pinto SCS, Zedebski R de AM, Santos FA, Pilatti GL. Biocompatibility of four root canal sealers: a histopathological evaluation in rat subcutaneous connective tissue. *Braz Dent J*. 2011; 22(1): 21-7.
129. Gomes-Filho JE, Gomes BPFA, Zaia AA, Ferraz CR, Souza-Filho FJ. Evaluation of the biocompatibility of root canal sealers using subcutaneous implants. *J Appl Oral Sci*. 2007; 15(3): 186-94.
130. Loushine BA, Bryan TE, Looney SW, Gillen BM, Loushine RJ, Weller RN et al. Setting properties and cytotoxicity evaluation of a premixed bioceramic root canal sealer. *J Endod*. 2011; 37(5): 673–7.
131. Zoufan K, Jiang J, Komabayashi T, Wang YH, Safavi KE, Zhu Q. Cytotoxicity evaluation of Gutta Flow and EndoSequence BC sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 112(5): 657–61.
132. Cintra LTA, Benetti F, de Azevedo Queiroz ÍO, Ferreira LL, Massunari L, Bueno CRE et al. Evaluation of the cytotoxicity and biocompatibility of new resin epoxy-based endodontic sealer containing calcium hydroxide. *J Endod*. 2017; 43(12): 2088–92.
133. Kebudi Benezra M, Schembri Wismayer P, Camilleri J. Interfacial characteristics and cytocompatibility of hydraulic sealer cements. *J Endod*. 2018; 44(6): 1007–17.
134. Celikten B, Jacobs R, de Faria Vasconcelos K, Huang Y, Shaheen E, Nicolielo LFP et al. Comparative evaluation of cone beam CT and micro-CT on blooming artifacts in human teeth filled with bioceramic sealers. *Clin Oral Investig*. 2019; 23(8): 3267–73.
135. Torres FFE, Guerreiro-Tanomaru JM, Bosso-Martelo R, Chavez-Andrade GM, Tanomaru Filho M. Solubility, porosity and fluid uptake of calcium silicate-based cements. *J Appl Oral Sci*. 2018; 26(0): 1-8.
136. Torres FFE, Guerreiro-Tanomaru JM, Bosso-Martelo R, Espir CG, Camilleri J, Tanomaru-Filho M. Solubility, porosity, dimensional and volumetric change of endodontic sealers. *Braz Dent J*. 2019; 30(4): 368–73.
137. Gandolfi MG, Parrilli AP, Fini M, Prati C, Dummer PMH. 3D micro-CT analysis of the interface voids associated with Thermafil root fillings used with AH Plus or a flowable MTA sealer. *Int Endod J*. 2013; 46(3): 253–63.
138. Huang Y, Orhan K, Celikten B, Orhan AI, Tufenkci P, Sevimay S. Evaluation of the sealing ability of different root canal sealers: a combined SEM and micro-CT study. *J Appl Oral Sci*. 2018; 26(0): 1-8.

139. Vergaças JHN, Lima CO, Barbosa AFA, Vieira VTL, Santos Antunes H, Silva EJNL. Marginal gaps and voids of three root-end filling materials: a microcomputed tomographic study. *Microsc Res Tech.* 2022; 85(2): 617–22.
140. International Organization for Standardization. ISO 6876: dental root canal sealing materials. Geneva, Switzerland, 2012.
141. Zhou HM, Du TF, Shen Y, Wang ZJ, Zheng YF, Haapasalo M. In vitro cytotoxicity of calcium silicate-containing endodontic sealers. *J Endod.* 2015; 41(1): 56–61.
142. Blackman R, Gross M, Seltzer S. An evaluation of the biocompatibility of a glass ionomer-silver cement in rat connective tissue. *J Endod.* 1989; 15(2): 76–9.
143. Sumer M, Muglali M, Bodrumlu E, Guvenc T. Reactions of connective tissue to amalgam, intermediate restorative material, mineral trioxide aggregate, and mineral trioxide aggregate mixed with chlorhexidine. *J Endod.* 2006; 32(11): 1094–6.
144. Rincon M. Special issue on interleukin-6 (IL-6). *Int J Biol Sci.* 2012; 8(9): 1225–6.
145. Bonewald LF, Harris SE, Rosser J, Dallas MR, Dallas SL, Camacho NP et al. von Kossa staining alone is not sufficient to confirm that mineralization in vitro represents bone formation. *Calcif Tissue Int.* 2003; 72(5): 537–47.
146. Trope M, Bunes A, Debelian G. Root filling materials and techniques: bioceramics a new hope? *Endodontic Topics.* 2015; 32(1): 86–96.
147. Khalil WA, Abunasef SK. Can mineral trioxide aggregate and nanoparticulate EndoSequence root repair material produce injurious effects to rat subcutaneous tissues? *J Endod.* 2015; 41(7): 1151–6.
148. Camps J, Jeanneau C, el Ayachi I, Laurent P, About I. Bioactivity of a calcium silicate-based endodontic cement (BioRoot RCS): interactions with human periodontal ligament cells in vitro. *J Endod.* 2015; 41(9): 1469–73.
149. Gandolfi MG, Taddei P, Tinti A, Prati C. Apatite-forming ability (bioactivity) of ProRoot MTA. *Int Endod J.* 2010; 43(10): 917–29.
150. Gandolfi MG, Siboni F, Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int Endod J.* 2012; 45(6): 571–9.
151. Borges RP, Sousa-Neto MD, Versiani MA, Rached-Júnior FA, De-Deus G, Miranda CES et al. Changes in the surface of four calcium silicate-containing endodontic materials and an epoxy resin-based sealer after a solubility test. *Int Endod J.* 2012; 45(5): 419–28.
152. Dieter G. Elements of the theory of plasticity. Mechanical metallurgy: London; 1988.
153. Mutal L, Gani O. Presence of pores and vacuoles in set endodontic sealers. *Int Endod J.* 2005; 38(10): 690–6.

154. Cavenago BC, Pereira TC, Duarte MAH, Ordinola-Zapata R, Marciano MA, Bramante CM et al. Influence of powder-to-water ratio on radiopacity, setting time, pH, calcium ion release and a micro-CT volumetric solubility of white mineral trioxide aggregate. *Int Endod J*. 2014; 47(2): 120-6.
155. Celikten B, Uzuntas CF, Orhan AI, Orhan K, Tufenkci P, Kursun S et al. Evaluation of root canal sealer filling quality using a single-cone technique in oval shaped canals: an in vitro micro-CT study. *Scanning*. 2016; 38(2): 133–40.
156. Rungby J, Kassem M, Eriksen EF, Danscher G. The von Kossa reaction for calcium deposits: silver lactate staining increases sensitivity and reduces background. *Histochem J*. 1993; 25(6): 446–51.
157. Puchtler H, Meloan SN. Demonstration of phosphates in calcium deposits: A modification of von Kossa's reaction. *Histochem*. 1978; 56(3–4): 177–85.