

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 16/11/2018.



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



CRISTIAN ALEJANDRO BERSEZIO MIRANDA

**EFICÁCIA ESTÉTICA, QUALIDADE DE VIDA E EXPRESSÃO DE
BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO E REABSORÇÃO DETERMINADOS
PELA TÉCNICA WALKING BLEACH DE CLAREAMENTO COM
CONCENTRAÇÃO REDUZIDA DE PEROXIDO : ESTUDO CLINICO
RANDOMIZADO**

Araraquara

2016



UNESP – Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



CRISTIAN ALEJANDRO BERSEZIO MIRANDA

**EFICÁCIA ESTÉTICA, QUALIDADE DE VIDA E EXPRESSÃO DE
BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO E REABSORÇÃO DETERMINADOS
PELA TÉCNICA WALKING BLEACH DE CLAREAMENTO COM
CONCENTRAÇÃO REDUZIDA DE PEROXIDO: ESTUDO CLINICO
RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas - Área de Dentística, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

Orientador: Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Junior.

Co-Orientador: Prof. Dr. Eduardo Fernández

Araraquara

2016

Bersezio Miranda, Cristian Alejandro

Eficácia estética, qualidade de vida e expressão de biomarcadores de inflamação e reabsorção determinados pela técnica Walking Bleach de clareamento com concentração reduzida de peróxido: estudo clínico randomizado / Cristian Alejandro Bersezio Miranda.-- Araraquara: [s.n.], 2016

120 f. ; 30 cm.

Tese (Doutorado em Dentística Restauradora) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Junior

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Fernández

1. Peróxido de hidrogênio 2. Ligante RANK 3. Interleucemia-1beta 4. Ensaio clínico como assunto. I. Título

CRISTIAN ALEJANDRO BERSEZIO MIRANDA

**EFICÁCIA ESTÉTICA, QUALIDADE DE VIDA E EXPRESSÃO DE
BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO E REABSORÇÃO DETERMINADOS PELA
TÉCNICA WALKING BLEACH DE CLAREAMENTO COM CONCENTRAÇÃO
REDUZIDA DE PEROXIDO : ESTUDO CLINICO RANDOMIZADO**

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor

Presidente e orientador: Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Junior.

2º Examinador: Profa Dra. Andrea Abi Rached Dantas

3º Examinador: Prof. Dr. Milton Carlos Kuga

4º Examinador: Prof. Dr. Patricio Vildósola

5º Examinador: Prof. Dr. Javier Martin C.

Araraquara, 16 de novembro de 2016

DADOS CURRICULARES

CRISTIAN ALEJANDRO BERSEZIO MIRANDA

NASCIMENTO: 31/01/1985 – Santiago – Chile

FILIAÇÃO:

Humberto Eduardo Bersezio Esquivel

Aída Eliana Miranda Pérez

2004-2011: Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da
Universidad de Chile

2014-2016: Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Área de Dentística
– Nível Doutorado - Faculdade de Odontologia de Araraquara - Universidade
Estadual Paulista – UNESP/SP

DEDICATÓRIA

A minha família especialmente a minha avó Eliana, minha namorada Paulina e meus amigos por seu apoio incondicional e incansáveis esforços para que eu alcance os meus objetivos.

Dedicação especial para a minha mãe Aida e minha avó Eliana por apoiarem em todos os momentos, por os seus conselhos, seus valores, motivação constante que me permitiu ser uma boa pessoa, mas mais do que qualquer coisa para seu amor.

AGRADECIMENTOS

À **minha família**, pelo apoio e incentivo durante a realização deste trabalho e compreensão nos momentos que estive ausente.

Ao meu namorada, **Paulina**, por seu amor e incentivo, por toda a compreensão e paciência.

Ao governo do Brasil e Chile. À **Universidade Estadual Paulista e do Chile** por este convênio que nos honrou.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas representado pelo conselho.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Júnior**, muito obrigada por toda dedicação, paciência e seriedade com que conduziu este estudo. Agradeço imensamente a confiança depositada ao longo destes anos e o privilégio de sua amizade. Que a cooperação entre nós continue a ter sucesso no futuro.

Aos meus amigos e companheiro **Juan Estay, Camila Corral, Patricio Vildósola, Javier Martin** e especialmente a **Eduardo Fernández**, pela amizade, companhia e apoio nesta travessia.

Para todas as pessoas da UNESP, corpo técnico administrativo, docentes e discentes, muito obrigado por todo os momentos compartilhados.

Bersezio Miranda CA. Eficácia estética, qualidade de vida e expressão de biomarcadores de inflamação e reabsorção determinados pela técnica walking bleach de clareamento com concentração reduzida de peróxido: estudo clínico randomizado [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016

Resumo

Tres estudos clinicos, randomizados, controlados, cegos e de medidas repetidas foram realizados para avaliar o efeito da técnica walking bleach de clareamento dental realizada com concentração reduzida de peróxido (PH13). O efeito de PH13 foi comparado ao obtido com peróxido de hidrogênio a 35% utilizado como controle (PH35). O desempenho clinico de PH13 e PH35 foi avaliado em função de: 1) eficácia estética, determinada por avaliação objetiva (espectroscopio) e subjetiva de cor (comparação visual) mensuradas por ΔE e ΔSGU ; 2) impacto sobre fatores psicossociais de qualidade de vida, mensurados pelos indices PIDAQ e OHIP Estetico e; 3) expressão de biomarcadores de inflamação e reabsorção (IL-1 β e RANK-L) no fluido crevicular. Material e Método: Um total de 50 incisivos superiores escurecidos devido ao tratamento endodontico de um total de 47 voluntários foram selecionados e randomicamente divididos nos grupos PH35 (controle) e PH13 (teste). Todos os dentes receberam 4 sessões de clareamento. A eficácia estética e a expressão dos biomarcadores foram registrados antes (baseline - T0), após cada sessão de clareamento (T1, T2, T3, T4), uma semana (T5), um mês (T6) e tres meses (T7) após o fim do tratamento clareador. Os questionarios de qualidade de vida (PIDAQ e OHIP Estético) foram aplicados no baseline, imediatamente após e fim do tratamento e após 1 mês. Resultados: foram observados aumentos significativos nos níveis de IL-1 β e RANK-L, a partir do baseline ($P < 0.05$); Não houve diferença em níveis de IL-1 β entre mês com o terceiro mês pós-tratamento ($p > 0.05$). A eficácia estética (ΔE) foi semelhante para ambas as técnicas após 1 mes de tratamento ($16,80 \pm 6,07$ para PH35 e $14,09 \pm 4,83$) estes resultados mantiveram-se estáveis após 3 meses de acompanhamento ($p > 0.05$). Os fatores psicossociais de qualidade de vida foram estatisticamente impactados por PH35 e PH13 mostrando diferenças significativas a partir do baseline ($p < 0,05$). Conclusão: Ambos agentes clareadores utilizados na tecnica WB (PH35 e PH13), são altamente eficazes para reduzir a discrepancia de cor de dentes escurecidos devido ao tratamento endodontico, impactando positivamente nos fatores psicossociais de qualidade de vida dos voluntários avaliados pelos indices PIDAQ e OHIP Estético. No entanto, também causam aumento na expressão dos marcadores de inflamação e reabsorção (RANK-L e IL-1 β) que persiste até 3 meses pós-tratamento, independente da concentração do peróxido utilizado.

Palavras-chave: Peróxido de hidrogênio, Ligante RANK, Interleucemia-1beta, Ensaios clínicos como assunto

Bersezio Miranda CA. Aesthetic effectiveness, quality of life and expression of biomarkers of inflammation and resorption determined by walking bleach technique with reduced concentration of peroxide: randomized clinical study [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016

Abstract

Three clinical studies, randomized, controlled, blind and with repeated measurements were performed to evaluate the effect of bleaching, performed with walking bleach technique with reduced concentration of peroxide (PH13). The PH13 effect was compared to that obtained with 35% hydrogen peroxide used as control (PH35). The clinical performance of PH13 and PH35 was evaluated in terms of: 1) aesthetic efficacy, determined by objective evaluation (spectrophotometer) and subjective evaluation (visual comparison), measured in ΔE and ΔSGU respectively; 2) impact on psychosocial factors of quality of life, measured by questionnaire PIDAQ and OHIP aesthetic; 3) expression of biomarkers of inflammation and resorption (IL-1 β and RANK-L) in crevicular fluid. Material and Methods: A total of 50 incisors with endodontic treatment and color change of a total of 47 selected volunteers were randomly divided into PH35 groups (control) and PH13 (test). All teeth received 4 bleaching sessions. The aesthetic effect and the expression of biomarkers were recorded before (baseline - T0), after each whitening session (T1, T2, T3, T4), one week (T5), one month (T6) and three months (T7) after the end of the bleaching treatment. The questionnaires of quality of life (OHIP PIDAQ and Esthetic) were applied at baseline, immediately after of treatment and after 1 month. Results: Significant increases were observed in IL-1 β and RANK-L from baseline ($P < 0.05$); There was no difference in IL-1 β levels between month with the third month post-treatment ($p > 0.05$). The aesthetic efficacy (ΔE) was similar for both groups after one month of treatment (16.80 ± 6.07 to PH35 and 14.09 ± 4.83) these results remained stable after 3 months of follow-up ($p > 0.05$). The psychosocial factors of quality of life were significantly impacted by PH35 and PH13 showing significant difference from baseline ($p < 0.05$). Conclusion: Both bleaching agents used in the technique WB (PH35 and PH13) are highly effective in reducing the discrepancy of color of non vital discolored teeth, positive impact on psychosocial factors of quality of life of volunteers evaluated by PIDAQ and OHIP Aesthetic questionnaires. However, also cause increased expression of biomarkers of resorption and inflammation (RANK-L and IL-1 β) that persists for 3 months after treatment, independent of the concentration of the used peroxide.

Keywords: Hydrogen peroxide, RANK Ligand, interleukin-1beta, Clinical trials.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 HIPÓTESE E OBJETIVO.....	15
3 PUBLICAÇÕES	16
3.1 Publicação 1: Effectiveness and impact of the walking bleach technique on esthetic self-perception and psychosocial factors: a randomized double-blind clinical trial.....	16
3.2 Publicação 2: Effect on IL-1β and RANK-L using a walking bleaching non-vital technique.....	37
3.3 Publicação 3: Effectiveness and impact of non-vital bleaching on the quality of life, three months follow-up: Randomized clinical study	57
3.4 Publicação 4: 3-month follow-up of the effect of non-vital bleaching on IL-1β and RANK-L	81
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
5 CONCLUSÃO	105
REFERÊNCIAS	106
ANEXOS	110

1 INTRODUÇÃO

A cor do dente é determinada pelas propriedades da dentina e do esmalte dentário e é modificada pelo efeito combinado de colorações extrínsecas e intrínsecas.²² As colorações extrínsecas são determinadas pelo consumo de certos alimentos, bebidas, hábitos pessoais como mascar tabaco e higiene oral inadequada, enquanto as colorações intrínsecas são determinadas pela oxidação do extravassamento hemorrágico pós trauma dental, necrose pulpar, calcificação, formação de dentina reacional e impregnação da dentina por pigmentos derivados de soluções e cimentos odontológicos utilizados durante o tratamento endodôntico, bem como devido a oxidação de íons metálicos de certos materiais odontológicos.³⁷

A descoloração ou escurecimento de dentes anteriores tratados endodônticamente é uma ocorrência bastante comum que é imediatamente notada devido ao grande contraste de cor entre o dente desvitalizado e os dentes adjacentes'. Esta discrepância estética gera grande constrangimento, insatisfação, desconforto psicoemocional e discriminação social^{25,39}.

A OMS define saúde como "um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afeições e enfermidades" assim o clareamento de dentes tratados endodônticamente que apresentam descoloração e/ou escurecimento deve ser entendido como um procedimento terapêutico de promoção de saúde e não simplesmente como um procedimento cosmético.

O nível de satisfação e a melhoria psicoemocional e da qualidade de vida dos pacientes submetidos ao clareamento de dentes com discrepância de cor devido tratamento endodôntico é alto. Além disso, este procedimento é mais conservadora e acessível para recuperar a estética dos dentes anteriores do que os tratamentos realizados com coroas ou facetas³⁷ o que torna esta modalidade de tratamento a técnica de eleição para tratar discrepâncias de cor devido tratamento endodôntico¹⁸.

A técnica de clareamento mais utilizada nestes casos é a chamada técnicas walking bleach (WB). Cada sessão clínica de clareamento WB é constituída, basicamente, pelo selamento e manutenção do agente clareador no interior da câmara pulpar por 7 dias. Os agentes clareadores mais utilizados nestes casos são

o Peróxido de Hidrogênio, Peróxido de Carbamida e Perborato Sódico. Tanto o Peróxido de Carbamida como o Perborato de Sódio atuam de forma indireta pois, primeiro precisam se decompor em Peróxido de Hidrogênio para depois promover o clareamento dental ³⁷.

Os fatores que determinam a eficácia da técnica WB são: a concentração de peróxido utilizado, o tempo de contato deste peróxido com a estrutura dental escurecida e a capacidade do agente clareador permear a estrutura dental e alcançar as moléculas cromogênicas que estão afetando a cor do dente⁹. Para se obter resultados mais rápidos e maior eficácia estética são utilizadas altas concentrações de peróxido de hidrogênio e realizadas de tres a cinco sessões clinicas de clareamento.

No entanto, tanto a alta concentração como o maior tempo de contato do peróxido com os tecidos dentais tem sido associados a possíveis efeitos biológicos adversos da técnica WB, dos quais, a reabsorção cervical externa (RCE) é o mais grave pois pode levar a perda do elemento dental.

O mecanismo exato pelo qual esta RCE ocorre ainda não foi totalmente elucidado. A hipótese mais aceita é que a RCE é desencadeada por inflamação local e/ou alteração de pH causadas pelo uso e extravazamento de altas concentrações de peróxido para região cervical. ^{37, 13, 24, 35} Este quadro pode ser agravado se uma técnica termocatalítica de clareamento WB foi utilizada devido ao dano térmico adicional causado aos tecidos periodontais.

A prevalência de RCE associada exclusivamente a técnica WB é de 3,9%. Porém em dentes que sofreram traumatismo dental, esta prevalência é tres vezes maior (13,6% dos casos)¹⁹.

Em um estudo em animais no ano de 1992, Heller et al. ²⁰ encontraram evidência histológica de RCE até 3 meses após o final do tratamento clareador. Alguns autores sugerem que a utilização de peróxidos selados na câmara pulpar (WB) gerará pressões internas que favorecem o extravasamento de espécies reativas de oxigênio (EROs) para a superfície externa do dente, o que provoca resposta inflamatória local e, conseqüentemente RCE. ^{8, 37} Destacam também que este extravasamento pode modificar a composição da dentina, transformando-a em tecido não mais reconhecido pelo sistema imunológico, o que desencadeia uma reação do tipo corpo estranho, com conseqüente reabsorção tecidual^{28, 37}. Além

disso, o simples extravasamento de EROs pode provocar alteração no pH extraradicular que poderia aumento da atividade osteoclástica^{29, 33, 37}.

O processo de RCE envolve uma complexa interação entre células inflamatórias, células reabsortivas especializadas e as estruturas dentais. As células responsáveis pela reabsorção do tecido duro dental são os odontoclastos, células multinucleares cuja morfologia e mecanismo de ação são similares aos osteoclastos. Atuam como macrófagos específicos e células inflamatórias especializadas em todo tipo de resorção dentária. São observados sobre a estrutura mineralizados dentes somente em condições patológicas.

Estudos *in vitro* relatam que o peróxido de hidrogênio é altamente citotóxico, causando grandes alterações morfológicas em macrófagos.² e em outros componentes teciduais, o que corrobora a hipótese de modulação de inflamação local devido ao extravasamento de EROs, o que, certamente, causa alterações na expressão de marcadores associados aos processos de inflamação. Além disso, se esta inflamação for realmente precursora da RCE, será provável, que um aumento na expressão de marcadores ligados a reabsorção radicular também seja observado no fluido crevicular.

Do ponto de vista imunohistoquímico, A reabsorção dental e, conseqüentemente, também a RCE, apresentam a mesma dependência do sistema RANK-RANKL-OPG observado na fisiopatologia óssea. Fukushima relatou que as células do ligamento periodontal expressam RANKL durante os processos de reabsorção fisiológica dos dentes decíduos e é nesta mesma etapa que os níveis de expressão de OPG diminuem.¹⁴ Além disso, o fator de necrose tumoral alfa tem uma contribuição no desenvolvimento de osteoclastos. Tanto RANKL como o fator de necrose tumoral alfa inibem a OPG^{14, 27}. Em função disso, a análise da expressão destas proteínas antes e após o clareamento dental poderiam indicar o risco biológico de RCE em função de produtos e técnicas..

Além disso, em decorrência da reação inflamatória são secretadas diversas proteínas regulatórias da função imuno-inflamatória.³² Dentre estas as citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 β (IL-1 β), o fator de necrose fator- α necrose tumoral (TNF- α) e o interferon- γ (IFN- γ) são considerados os principais mediadores das doenças de inflamação crônica incluindo a periodontite⁴¹. A IL-1 β e o IL-TNF- α são indutores potentes das metaloproteinases de matriz (MMPs)

associados ao receptor ativador do fator nuclear κ B (RANK-L), ambos produtos envolvidos na destruição da matriz extracelular, da cartilagem do tecido ósseo e provavelmente do tecido radicular.

Ainda não foi estabelecida a segurança biológica da técnica WB em função da detecção de marcadores de destruição óssea como RANKL e citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , relacionados com a reabsorção radicular. Também não está estabelecido se o uso de concentrações reduzidas de peróxido na técnica WB reduziria o risco de danos biológicos ocorrência os efeitos adversos.

Apesar de ser senso comum que a a técnica walking bleach resulte em alta satisfação dos pacientes este efeito ainda não está cientificamente dimensionado, em relação ao impacto sobre os fatores psicossocial e a a qualidade de vida dos indivíduos submetidos a técnica WB. Também não se sabe se , estes indicadores psicossociais são diretamente modulados pela eficácia de produtos e técnicas.

Outro aspecto ainda não estabelecido é se a técnica WB realizada com concentração reduzida de peróxido apresenta a mesma longevidade de resultados que a técnica tradicional com peróxido de alta concentração.

5 CONCLUSÃO

O clareamento WB com peróxido de hidrogênio de 35% (PH35) ou com o peróxido de carbamida de 37% (PH13) causa um desequilíbrio nos níveis de RANK-L e IL-1 β do fluido crevicular que persiste até 3 meses pós-tratamento, independente da concentração do peróxido utilizado. Ambos agentes clareadores utilizados na técnica WB (PH35 e PH13), são altamente eficazes para reduzir a discrepância de cor de dentes escurecidos devido ao tratamento endodôntico. Em função disso, as duas concentrações testadas impactam positivamente nos fatores psicossociais de qualidade de vida avaliados por PIDAQ e OHIP Estético.

REFERÊNCIAS*

1. Amato M, Scaravilli MS, Farella M, Riccitiello F. Bleaching teeth treated endodontically: long-term evaluation of a case series. *J Endod.* 2006; 32(4):376-8.
2. Asfora KK, Santos Mdo C, Montes MA, de Castro CM. Evaluation of biocompatibility of sodium perborate and 30% hydrogen peroxide using the analysis of the adherence capacity and morphology of macrophages. *J Dent.* 2005;33(2): 155-62.
3. Attin T, Paqué F, Ajam F, AM L. Review of the current status of tooth whitening with the walking bleach technique. *Int Endod J.* 2003; 36(5):313-29.
4. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(3): 239-48.
5. Bizhang M, Chun YH, Damerau K, Singh P, Raab WH, Zimmer S. Comparative clinical study of the effectiveness of three different bleaching methods. *Oper Dent.* 2009; 34(6): 635-41.
6. Caviedes-Bucheli J, Ariza-García G, Restrepo-Méndez S, Ríos-Osorio N, Lombana N, Muñoz HR. The effect of tooth bleaching on substance P expression in human dental pulp. *J Endod.* 2008; 34(12):1462-5.
7. Costa CA, Riehl H, Kina JF, Sacono NT, Hebling J. Human pulp responses to in-office tooth bleaching. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(4): 59-64.
8. Cvek M, Lindvall AM. External root resorption following bleaching of pulpless teeth with oxygen peroxide. *Endod Dent Traumatol* 1985; 1(2):56-60.
9. Dahl JE, Pallesen U. Tooth bleaching--a critical review of the biological aspects. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(4):292-304.
10. Dias Ribeiro AP, Sacono NT, Lessa FC, Nogueira I, Coldebella CR, Hebling J, et al. Cytotoxic effect of a 35% hydrogen peroxide bleaching gel on odontoblast-like MDPC-23 cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(3):58-64.
11. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011; 117(14):3720-32.

*De acordo com o manual da FOAr/UNESP, adaptadas das normas Vancouver. Disponível no site: <http://www.foar.unesp.br/#!/biblioteca/manual>

12. Fernández E, Bersezio C, Bottner J, Avalos F, Godoy I, Inda D, et al. Longevity, esthetic perception, and psychosocial impact of teeth bleaching by low (6%) hydrogen peroxide concentration for in-office treatment: a randomized clinical trial. *Oper Dent*. 2017; 42(1): 41-52.
13. Friedman S, Rotstein I, Libfeld H, Stabholz A, Heling I. Incidence of external root resorption and esthetic results in 58 bleached pulpless teeth. *Endod Dent Traumatol*. 1988; 4(1): 23-6.
14. Fukushima H, Kajiya H, Takada K, Okamoto F, K. O. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human deciduous teeth. *Eur J Oral Sci*. 2003; 111(4): 346-52.
15. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol*. 2000; 71(10): 1535-45.
16. Glockner K, Hulla H, Ebeleseder K, Städtler P. Five-year follow-up of internal bleaching. *Braz Dent J*. 1999; 10(2): 105-10.
17. Gómez-Polo C, Gómez-Polo M, Celemin-Viñuela A, Martínez Vázquez De Parga JA. Differences between the human eye and the spectrophotometer in the shade matching of tooth colour. *J Dent*. 2014; 42(6): 742-5.
18. Gupta SK, Saxena P. Evaluation of patient satisfaction after non-vital bleaching in traumatized discolored intact anterior teeth. *Dent Traumatol*. 2014 ; 30(5): 396-9.
19. Heithersay GS. Invasive cervical resorption: an analysis of potential predisposing factors. *Quintessence Int*. 1999; 30(2): 83-95.
20. Heller D, Skriber J, Lin LM. Effect of intracoronal bleaching on external cervical root resorption. *J Endod*. 1992; 18(4): 145-8.
21. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Ortiz-Ariza E, Ballesta S, Mendoza-Mendoza A, Perea E, et al. Postorthodontic external root resorption in root-filled teeth is influenced by interleukin-1beta polymorphism. *J Endod*. 2012; 38(3): 283-7.
22. Joiner A. Tooth colour: a review of the literature. *J Dent*. 2004; 32:3-12.
23. Joiner A. The bleaching of teeth: a review of the literature. *J Dent*. 2006; 34(7): 412-9.

24. Kandalgaonkar SD GL, Tupsakhare SD, Gabhane MH. Invasive cervical resorption: a review. *J Int Oral Health*. 2013; 5(6):124-30.
25. Kershaw S, Newton JT, Williams DM. The influence of tooth colour on the perceptions of personal characteristics among female dental patients: comparisons of unmodified, decayed and 'whitened' teeth. *Br Dent J*. 2008; 204(5): E9; discussion 256-7.
26. Kim-Pusateri S, Brewer JD, Davis EL, Wee AG. Reliability and accuracy of four dental shade-matching devices. *J Prosthet Dent*. 2009; 101(3):193-9.
27. Komine M, Kukita A, Kukita T, Ogata Y, Hotokebuchi T, Kohashi O. Tumor necrosis factor-alpha cooperates with receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted rat bone marrow cell culture. *Bone*. 2001; 28(5): 474-83.
28. Lado EA. Bleaching of endodontically treated teeth: an update on cervical resorption. *Gen Dent*. 1988; 36(6):500-1.
29. Lee GP, Lee MY, Lum SO, Poh RS, Lim KC. Extraradicular diffusion of hydrogen peroxide and pH changes associated with intracoronal bleaching of discoloured teeth using different bleaching agents. *Int Endod J* 2004; 37(7):500-6.
30. Madhu K, Hegde S, Mathew S, Lata D, Bhandi SH, NS. Comparison of Radicular Peroxide Leakage from four Commonly used Bleaching agents following Intracoronal bleaching in endodontically treated teeth - an in vitro study. *J Int Oral Health*. 2013; 5(4): 49-55.
31. Martín J, Vildosola P, Bersezio C, Herrera A, Bortolatto J, Saad JRC, et al. Effectiveness of 6% hydrogen peroxide concentration for tooth bleaching-A double-blind, randomized clinical trial. *J Dent*. 2015; 43(8):965-72.
32. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ*. 2006; 14(1): 10-22.
33. McCormick JE, Weine FS, Maggio JD. Tissue pH of developing periapical lesions in dogs. *J Endod*. 1983; 9(2): 47-51.
34. Palo RM, Bonetti-Filho I, Valera MC, Camargo CH, Camargo S, Moura-Netto C, et al. Quantification of peroxide ion passage in dentin, enamel, and cementum after internal bleaching with hydrogen peroxide. *Oper Dent*. 2012; 37(6):660-4.
35. Patel S, Kanagasingam S, Pitt Ford T. External cervical resorption: a review. *J Endod*. 2009; 35(5): 616-25.

36. Paul S, Peter A, Pietrobon N, Hammerle C. Visual and spectrophotometric shade analysis of human teeth. *J Dent Res.* 2002; 81:578.
37. Plotino G, Buono L, Grande NM, Pameijer CH, Somma F. Nonvital tooth bleaching: a review of the literature and clinical procedures. *J Endod.* 2008; 34(4): 394-407.
38. Rokaya ME, Beshr K, Hashem Mahram A, Samir Pedir S, Baroudi K. Evaluation of extraradicular diffusion of hydrogen peroxide during intracoronal bleaching using different bleaching agents. *Int J Dent.* 2015;2015:493795 [Epub 2015 Jul 14]
39. Samorodnitzky-Naveh GR, Geiger SB, Levin L. Patients' satisfaction with dental esthetics. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138(6): 805-8.
40. Sato C, Rodrigues F, Garcia D, Vidal C, Pashley D, Tjäderhane L, et al. Tooth bleaching increases dentinal protease activity. *J Dent Res.* 2013; 92(2): 187-92.
41. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here?. *Acta Odontol Scand.* 2001; 59(3): 167-73.
42. Stein SH, Dean IN, Rawal SY, Tipton DA. Statins regulate interleukin-1 β -induced RANKL and osteoprotegerin production by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2011; 46(4): 483-90.
43. Toledano M, Yamauti M, Osorio E, Osorio R. Bleaching agents increase metalloproteinases-mediated collagen degradation in dentin. *J Endod.* 2011; 37(12): 1668-72.
44. Torres-Rodríguez C, Portolés MT, Matesanz MC, Linares J, Feito MJ, Izquierdo-Barba I, et al. Effects of bleaching on osteoclast activity and their modulation by osteostatin and fibroblast growth factor 2. *J Colloid Interface Sci.* 2016; 461: 285-91.
45. Tunyogi-Csapo M, Kis-Toth K, Radacs M, Farkas B, Jacobs JJ, Finnegan A, et al. Cytokine-controlled RANKL and osteoprotegerin expression by human and mouse synovial fibroblasts: fibroblast-mediated pathologic bone resorption. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(8): 2397-408.
46. Van der Burgt TP, Ten Bosch JJ, Borsboom PC, Kortsmid WJ. A Comparison of new and conventional methods for quantification of tooth color. *J Prosthet Dent.* 1999; 63: 155-62.