



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

VINÍCIUS SOUZA EILERS

**A CITOTOXICIDADE E A GENOTOXICIDADE DOS CIMENTOS DE
SILICATO DE CÁLCIO SÃO COMPARÁVEIS A DOS CIMENTOS DE
RESINA EPÓXI? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2021

VINÍCIUS SOUZA EILERS

**A CITOTOXICIDADE E A GENOTOXICIDADE DOS CIMENTOS DE
SILICATO DE CÁLCIO SÃO COMPARÁVEIS A DOS CIMENTOS DE
RESINA EPÓXI? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista

Orientador: Marcus Vinícius Reis Só

Porto Alegre

2021

VINÍCIUS SOUZA EILERS

**A CITOTOXICIDADE E A GENOTOXICIDADE DOS CIMENTOS DE
SILICATO DE CÁLCIO SÃO COMPARÁVEIS A DOS CIMENTOS DE
RESINA EPÓXI? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista

Orientador: Marcus Vinícius Reis Só

Porto Alegre, 21 de maio de 2021

Marcus Vinícius Reis Só

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ricardo Abreu da Rosa

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Tiago André Fontoura de Melo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, ao meu pai e à minha irmã, Marcela, Rene e Isadora. Minhas grandes inspirações e meu porto seguro nos momentos de dificuldade.

Ao João Pedro, pela amizade incondicional ao longo de uma vida inteira.

Aos meus colegas e amigos, Bernardo, Charles, Leonardo, Maximiliano, Eduardo, Paulo e Nathan, por todo o companheirismo construído nestes últimos anos, e aos demais colegas de turma, por compartilharem comigo tantos momentos, descobertas e aprendizados.

Ao meu orientador Marcus Só e aos demais professores com os quais tive contato durante a graduação, por todos os conselhos e ensinamentos passados durante minha formação.

Ao Theodoro, por toda a ajuda na realização deste trabalho e pela parceria ao longo destes últimos semestres.

RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática foi verificar se a citotoxicidade e a genotoxicidade de cimentos de silicato de cálcio são comparáveis aos cimentos de resina epóxi. Uma busca sistemática, seguindo as diretrizes PRISMA, baseada no protocolo PICOS, foi realizada utilizando termos MeSH e termos comuns ao assunto nas plataformas PubMed, Web of Science, Scopus e Open Grey. Somente estudos in vitro, publicados até fevereiro de 2021, sem restrição de linguagem, e que tenham verificado a citotoxicidade e/ou genotoxicidade dos cimentos de silicato de cálcio e de resina epóxi foram selecionados. Como resultado, foi possível verificar que cimentos biocerâmicos são menos citotóxicos e mais biocompatíveis do que cimentos à base de resina epóxi. Entretanto, estudos clínicos são necessários para validar este achado. Quanto a genotoxicidade, os resultados foram insuficientes para determinar relação de superioridade de um material em relação ao outro. Novos estudos que avaliem este aspecto são necessários.

Palavras-chave: Cimento; silicato de cálcio; resina epóxi; citotoxicidade; genotoxicidade.

ABSTRACT

The goal of this study is to verify whether the cytotoxicity and genotoxicity of calcium silicate-based sealers are comparable to those of epoxy resin-based sealers, considered to be the gold standard. A systematic research, following the PRISMA guidelines, based on the PICOS protocol, was performed using MeSH terms on the PubMed, Scopus, Web of Science and Open Grey platforms. Only in vitro studies, published until February 2021, with no language restriction, which verified cytotoxicity and/or genotoxicity of calcium silicate-based sealers and epoxy resin-based sealers were selected. As result, it was possible to conclude that bioceramic sealers are less cytotoxic and more compatible then epoxy resin-based sealers. However, clinical trials are needed in order to validate this finding. Regarding genotoxicity, the results are not sufficient to establish superiority of one material over another. Further studies assessing this aspect are needed.

Keywords: sealer; calcium silicate; epoxy resin; cytotoxicity; genotoxicity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA	9
2.1 PROTOCOLO E REGISTRO	9
2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA	9
2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	9
2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	10
2.5 SELEÇÃO DE ESTUDOS	10
2.6 EXTRAÇÃO DE DADOS	10
2.7 ANÁLISE DE VIÉS	11
3 RESULTADOS	12
3.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	12
3.2 EXTRAÇÃO DE DADOS	14
3.3 ANÁLISE DE VIÉS	20
4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Após o preparo químico-mecânico dos canais radiculares, torna-se necessário o preenchimento dos espaços que antes eram ocupados pela polpa dentária (AMANDEEP KAUR et al., 2015). Tais espaços, se não preenchidos corretamente, podem servir como nicho para o desenvolvimento de microrganismos que resistam ao tratamento endodôntico, estabelecendo uma infecção persistente, ou como via de acesso ao canal, estabelecendo uma infecção secundária (AMANDEEP KAUR et al., 2015; LIM et al., 2020).

Sob essa premissa, define-se que o adequado selamento do canal radicular é um pré-requisito para o sucesso a longo prazo do tratamento endodôntico (HOMMEZ; COPPENS; MOOR, 2002; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019a). Por isso, os cimentos endodônticos utilizados na obturação dos canais radiculares devem possuir propriedades que os confirmam a capacidade de promover um bom selamento, tais como adesividade, estabilidade dimensional, baixa solubilidade e adequado escoamento (AL-HADDAD; AZIZ, 2016; LIM et al., 2020; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019a).

Além destas características, é importante que o material empregado seja biocompatível (DOS SANTOS COSTA; FERNANDES; BATISTUZZO DE MEDEIROS, 2020; HUANG et al., 2002; SCARPARO; GRECCA; FACHIN, 2009). Um material biocompatível é todo aquele que, por apresentar pouca ou nenhuma citotoxicidade, não promove reação adversa quando em contato com tecidos biológicos (AL-HADDAD; AZIZ, 2016). Da mesma forma, deve possuir uma baixa genotoxicidade. Esta, por sua vez, é definida como a ação do material sobre o código genético celular, sendo, portanto, um importante indicador de potencial carcinogênico (JAFARI; JAFARI; ETESAMNIA, 2017; RIBEIRO et al., 2017).

Por possuírem boas propriedades físico-químicas, os cimentos à base de resina epóxi são, atualmente, considerados como o padrão ouro na Endodontia (DONNERMEYER et al., 2019). Entretanto, assim como todos os demais cimentos endodônticos, estes apresentam algum nível de citotoxicidade (AMANDEEP KAUR et al., 2015). Frente a isso, os cimentos de silicato de cálcio surgem como uma alternativa, apresentando propriedades físico-químicas equiparáveis as dos cimentos de resina epóxi (BENETTI et al., 2019; BIN et al., 2012), sob a premissa de apresentarem melhores propriedades biológicas, entretanto, com resultados conflitantes (CINTRA et al., 2017; SILVA et al., 2013). Por esta razão, muitas formulações deste tipo de cimento obturador têm sido lançadas no mercado, e por ser um material novo, faz-se necessário uma constante avaliação das suas propriedades.

Portanto, a presente revisão sistemática tem por objetivo responder a seguinte pergunta: a citotoxicidade e a genotoxicidade dos cimentos de silicato de cálcio são comparáveis a dos cimentos de resina epóxi?

2 METODOLOGIA

2.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações fornecidas pelas diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) e foi registrada no banco de dados PROSPERO sob o número CRD42020219152.

2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A busca foi conduzida por dois pesquisadores independentes (V.S.E. e T.W.) nas plataformas PubMed, Scopus, Web of Science e Open Grey. Foram selecionados artigos publicados até fevereiro de 2021, sem restrições de linguagem ou ano de publicação. Para a busca, foram utilizados os descritores mais citados em publicações anteriores referentes a este tema, combinando termos MeSH (Medical Subject Heading) e termos comuns ao assunto. Em cada banco de dados, os seguintes descritores foram combinados: “endodont*”, “root canal”, “sealer”, “root canal sealer”, “endodontic sealer”, “root canal filling material”, “calcium silicate”, “calcium silicate sealer”, “bioceramic”, “epoxy resin”, “epoxy resin sealer”; “cytotoxicity”, “cytocompatibility”, “genotoxicity”, “biocompatibility”, “cell viability”, “micronuclei”, “foci” e “DNA damage”. Os descritores “AND” e “OR” foram aplicados para combinar os termos e estabelecer as chaves de pesquisa, que, assim como os resultados encontrados, estão descritas na **Figura 1**. Todos os artigos encontrados foram então importados para a plataforma Mendeley© (Mendeley Ltd, London, United Kingdom) para catalogar as referências e facilitar a exclusão de duplicatas.

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade para a seleção de estudos foram baseados na estratégia PICOS (PRISMA-P 2015) (MAIA; ANTONIO, 2012) da seguinte forma:

- Population (P): modelo/espécime celular;
- Intervention (I): amostras de cimentos à base de silicato de cálcio;
- Comparison (C): amostras de cimentos à base de resina epóxi;

- Outcome (O): viabilidade e/ou proliferação celular (citotoxicidade); formação de micronúcleos, focos de alterações celulares e/ou dano ao DNA (genotoxicidade);
- Study Design (S): estudos in vitro;

Apenas foram incluídos estudos que tenham comparado a citotoxicidade e/ou a genotoxicidade de cimentos à base de silicato de cálcio com às de cimentos à base de resina epóxi.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudos que tenham avaliado apenas outras propriedades dos cimentos de interesse, estudos em modelo animal, revisões literárias com ou sem meta-análise, artigos opinativos, cartas, resumos de conferências, relatos de caso, casos seriados, estudos longitudinais e transversais randomizados e não randomizados foram desconsiderados.

2.5 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Dois autores (V.S.E. e T.W.) ficaram responsáveis pela seleção dos estudos. Duplicatas foram identificadas para que fossem consideradas uma única vez. Daqueles passíveis de inclusão, foram extraídos e lidos os títulos e resumos. Quando necessário para determinar a inclusão ou não do estudo, o texto completo foi lido e avaliado.

Os trabalhos que se encaixaram nos critérios de inclusão foram acessados e lidos integralmente. Os estudos selecionados foram checados por ambos os autores e, em caso de discordâncias, um terceiro autor (M.V.R.S.) ficou responsável pela decisão.

2.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

As seguintes informações foram retiradas dos estudos: nome do(s) autor(es), ano de publicação, tipo de controle, grupos testados, diluição dos extratos, método de verificação da citotoxicidade, método de verificação da genotoxicidade, momentos das avaliações e achados principais. Novamente, dois autores (V.S.E. e T.W.) foram responsáveis pela extração dos dados. Frente a discordâncias, um terceiro e mais experiente autor (M.V.R.S.) ficou responsável

pela decisão. Em caso de necessidade de detalhes adicionais ou de informações faltantes, os pesquisadores entraram em contato, via e-mail, com o(s) autor(es) do estudo em questão.

2.7 ANÁLISE DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado por meio de uma adaptação de métodos utilizados em duas revisões sistemáticas prévias (GORMAN; RAY; BURKE, 2016; SILVA et al., 2018). Os seguintes parâmetros foram utilizados para avaliar o risco de viés de cada artigo: a descrição do cálculo amostral, presença de grupo controle, descrição do método de preparo da cultura celular, descrição da preparação de amostras dos cimentos, reprodutibilidade dos experimentos (Ex.: testes em duplicatas, triplicatas) e método de análise estatística.

Foi atribuído um “sim” onde encontraram-se os parâmetros, e um “não” frente a ausência dos mesmos. Artigos onde apenas um ou dois destes parâmetros foram encontrados foram classificados como alto risco de viés; aqueles que apresentarem três ou quatro parâmetros foram considerados como risco de viés moderado; com cinco ou seis parâmetros, baixo risco de viés. Dois autores (V.S.E. e T.W.) avaliaram independentemente a qualidade metodológica de cada estudo incluído na revisão, e um terceiro autor (M.V.R.S.) validou a análise.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

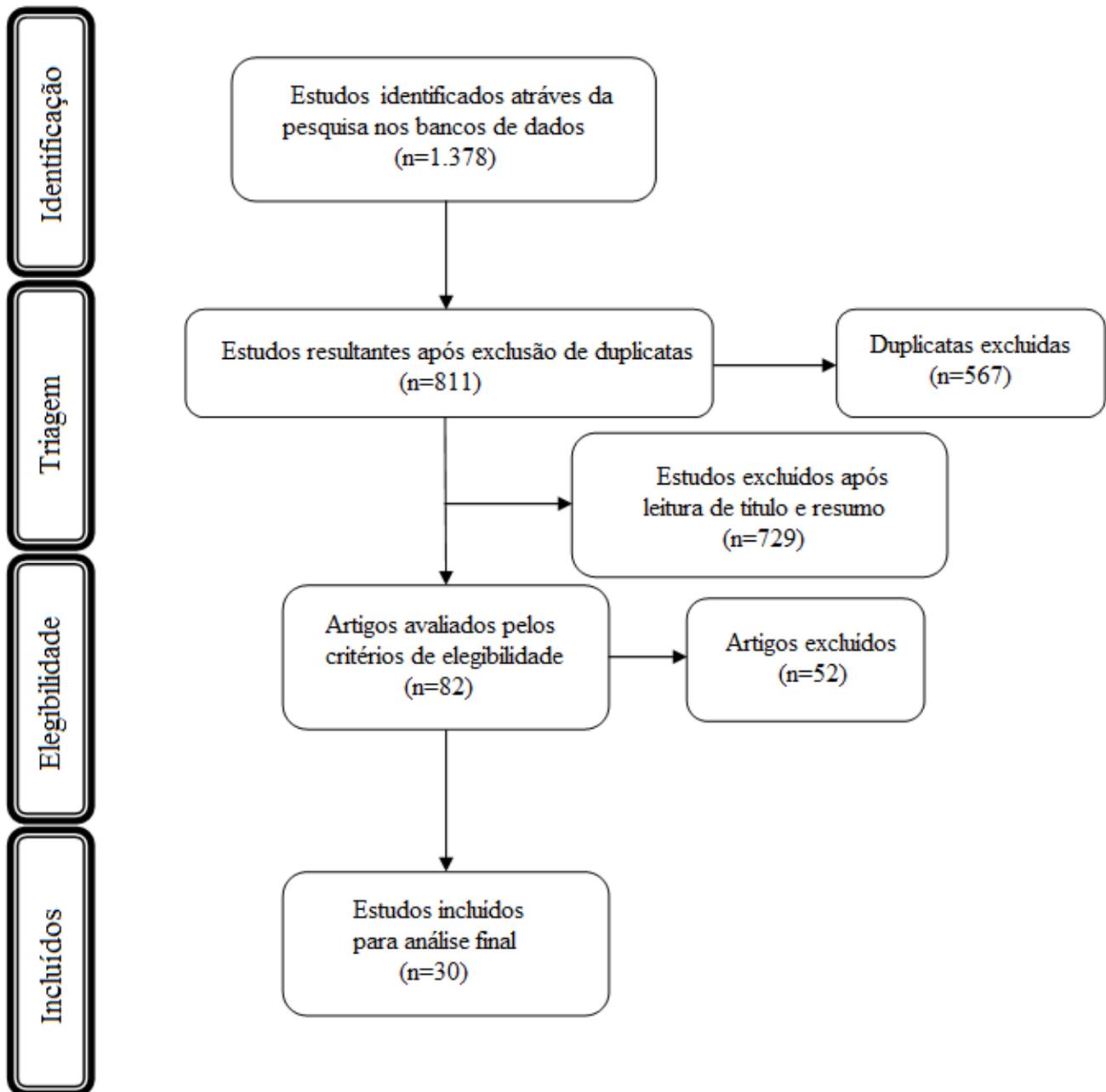
Uma busca inicial nos bancos de dados resultou em 1.378 estudos encontrados, dos quais 567 foram excluídos por se tratarem de duplicatas. Dos estudos restantes, após a leitura de títulos e resumos, 729 foram desconsiderados e 82 foram selecionados para a leitura na íntegra (Figura 1).

Após a leitura completa dos estudos, 52 foram desconsiderados por não se encaixarem nos critérios de elegibilidade. Destes, 4 foram eliminados por estudarem propriedades diferentes das de interesse (ALSUBAIT et al., 2019; GANDOLFI et al., 2008; LEE et al., 2017; RESZKA et al., 2016), 3 por avaliavam apenas as propriedades de materiais à base de resina epóxi, sem comparar com materiais à base de silicato de cálcio (ASHRAF et al., 2018; JAGTAP et al., 2018; SILVA et al., 2012), 9 por avaliarem apenas as propriedades de materiais à base de silicato de cálcio, sem comparar com materiais à base de resina epóxi (ABEDI-AMIN et al., 2017; CHEN et al., 2020; COLLADO-GONZÁLEZ et al., 2017a; COSME-SILVA et al., 2020; KÜÇÜKKAYA et al., 2016; LOISON-ROBERT et al., 2018; LUO et al., 2018; NAIR et al., 2018; PASQUALINI et al., 2020), 7 por se tratarem de estudos em modelos animais (ALVES SILVA et al., 2020; BENETTI et al., 2019; BUENO et al., 2016; GRECCA et al., 2011; OKAMURA et al., 2020; SILVA-HERZOG et al., 2011; SILVA et al., 2021), 1 por se tratar de um relato de caso (ASLAN; DÖNMEZ ÖZKAN, 2021), e 28 por avaliarem propriedades de materiais diferentes dos de interesse (ACCARDO; HIMEL; LALLIER, 2014; BORGES et al., 2019; CHANG et al., 2014; COLLADO-GONZÁLEZ et al., 2017b; COTTI et al., 2014; DA SILVA; SANTOS; ZAIA, 2013; ECONOMIDES et al., 1995; FERREIRA et al., 2020; GARZA et al., 2012; GRAUNAITE et al., 2018; JUNG et al., 2019; KARAPINAR-KAZANDAĞ et al., 2011; KO; JEONG; KIM, 2017; KONJHODZIC-PRCIC et al., 2015a, 2015b; MANDAL et al., 2014; MERYON; BROOK, 1990; MILETIĆ et al., 2005; PAMUKÇU GÜVEN et al., 2013; RESENDE et al., 2009; SCHWARZE; LEYHAUSEN; GEURTSSEN, 2002; SHOURGASHTI et al., 2018; SILVA et al., 2020, 2013, 2015; VILLA et al., 2020; XU et al., 2010).

Desta maneira, 30 estudos (ALMEIDA et al., 2020; ALSUBAIT et al., 2018; BRYAN et al., 2010; CANDEIRO et al., 2016; COLOMBO et al., 2018; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; ELDENIZ et al., 2016; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; GIACOMINO et al., 2019;

HAKKI et al., 2013; JING et al., 2019; JO et al., 2020b; JUNG et al., 2018; LEE et al., 2019a, 2019b; LIM et al., 2015; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; LOUSHINE et al., 2011; MESTIERI et al., 2020; OH et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017, 2020; ROSALIN HONGSATHAVIJ1, YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; SANZ et al., 2021; SEO et al., 2019; VOUZARA et al., 2018; WILLERSHAUSEN et al., 2011; ZHOU et al., 2015; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b; ZOUFAN et al., 2011) foram inclusos na presente revisão sistemática.

Figura 1 – Fluxograma de busca PRISMA



3.2 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os autores de estudos com informações faltantes foram contatados por e-mail. Porém, nenhuma informação adicional foi obtida.

A **Tabela 1** apresenta as características e principais achados dos estudos incluídos nesta revisão.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Autor(es) – Ano de publicação	Cimentos estudados	Grupos controle	Diluição das amostras	Teste de citotoxicidade	Teste de genotoxicidade	Tempo de avaliação	Achados principais
Almeida et al., 2020	AH Plus; TotalFill BC; MTA Fillapex;	Meio Dulbecco de Eagle Modificado (DMEM) com 10% de soro fetal bovino (FBS);	Não reportado (NR);	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24, 48, 72 horas;	TotalFill BC se mostrou menos citotóxico que os demais cimentos.
Lee et al., 2019	AH Plus; MTA Fillapex; EndoSequence BC;	Meio de células MC3T3-E1;	1; 1:5; 1:10; 1:50; 1:100;	Ensaio de viabilidade celular EZ-Cytox-enhanced;	-	24 horas;	Os cimentos de silicato de cálcio mostraram alta viabilidade celular comparados com o AH Plus.
Taraslia et al., 2019	MTA Fillapex; GuttaFlow 2; TotalFill; BioRoot RCS;	Meio de células de ligamento periodontal humano (PDL);	Não reportado (NR);	Ensaio de viabilidade celular Costar Transwell;	-	24, 72 horas;	Todos os cimentos testados apresentaram maior viabilidade celular quando comparados com AH Plus.
Seo et al., 2019	AH Plus; EndoSequence BC; BioRoot RCS; Endoseal MTA; AH Plus;	Meio de cultura de células tronco da polpa dentária humana (hDPSCs);	Não reportado (NR);	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	0, 24, 48, 72, 120 horas;	Cimentos de silicate de cálcio apresentaram boa viabilidade celular quando comparados com grupo controle; AH Plus apresentou a menor viabilidade celular.
Colombo et al., 2018	BioRoot RCS; TotalFill BC; MTA Fillapex; Sealapex; AH Plus; EasySeal;	Fibroblastos gengivais humanos-1 HGF-1 com meio não condicionado;	Não reportado;	Corante formazan/ELISA;	-	24, 48, 72 horas;	EasysSeal e MTA Fillapex apresentaram os maiores efeitos citotóxicos, enquanto AH Plus e Sealapex apresentaram citotoxicidade moderada; BioRoot RCS e TotalFill BC não apresentaram efeitos citotóxicos relevantes.
Rodríguez-Lozano et al., 2020	EndoSequence BC HiFlow; EndoSequence BC; AH Plus;	Reportado, mas não especificado;	1; 1:2; 1:4;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24, 48, 72 horas;	EndoSequence BC Sealer HiFlow e EndoSequence BC se mostraram menos citotóxicos do que AH Plus.

Giacomino et al., 2019	EndoSequence BC; Pro Root ES; AH Plus; Roth Sealer;	Meio de linha de células precursoras de osteoblastos maurinos (IDG-SW3); Poços sem células;	Não reportado (NR);	Ensaio de luminescência baseado na quantificação de trifosfato de adenosine;	-	7 dias;	EndoSequence BC e ProRoot ES se mostraram significativamente menos citotóxicos que AH Plus e Roth Sealer.
López-García et al., 2019	Bio-C Sealer; TotalFill BC; AH Plus;	Meio de cultura de células tronco da polpa dentária humana (hDPSCs);	1; 1:2; 1:4;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24, 48, 72 horas;	Bio-C Sealer e TotalFill BC apresentaram melhor citocompatibilidade comparados ao AH Plus.
Oh et al., 2020	CeraSeal; EndoSeal TCS; AH Plus;	Meio de cultura de células tronco da polpa dentária humana (hDPSCs);	Não reportado (NR);	Kit de contagem celular (CCK-8);	-	1, 3, 7 dias;	Cimentos de silicato de cálcio são menos citotóxicos do que cimentos de resina epóxi.
Mestier et al., 2020	EndoSequence BC; MTA Fillapex; AH Plus;	Meio Dulbecco de Eagle Modificado (DMEM) com 10% de soro fetal bovino (FBS);	1:1; 1:2; 1:4;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 horas;	Todos os cimentos são biocompatíveis.
da Silva et al., 2017	EndoSeal; EndoSequence BC; MTA Fillapex; AH Plus;	Canais radiculares não preenchidos;	Não reportado (NR);	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24 horas;	AH Plus, EndoSeal, and EndoSequence BC se mostraram biocompatíveis;
Zordan-Bronzel et al., 2019	Cimento biocerâmico experimental; TotalFill BC; AH Plus;	Meio de cultura de células semelhantes a osteoblastos humanos (ATCC HTB-85); DMEM sem soro;	1:2; 1:4; 1:8; 1:16; 1:32;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio); Ensaio de vermelho totuileno;	-	24 horas;	O cimento biocerâmico experimental se mostrou biocompatível; AH Plus foi mais citotóxico do que o cimento experimental e do que o cimento TotalFill BC.
Gaudin et al., 2020	BioRoot RCS; ProRoot ES; MTA Fillapex; AH Plus;	PDLSCs incubadas em DMEM com 20% dimetilsulfóxido; PDLSCs incubadas em meio celular complete sem os cimentos;	1:1; 1:2; 1:4; 1:8;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24 horas;	BioRoot RCS e ProRoot ES apresentaram melhor citocompatibilidade comparado com AH Plus e MTA Fillapex,
Jung et al., 2018	BioRoot RCS; MTA Fillapex; Pulp Canal Sealer; AH Plus;	Meio de cultura com osteoblastos humanos primários (hOB);	1:1; 1:2; 1:10;	Contagem de células viáveis; Ensaio de redução do MTT; Ensaio LDH;	-	1, 7, 14, 21 dias;	BioRoot RCS é biocompatível; Contato celular com MTA Fillapex, Pulp Canal Sealer e AH Plus recém misturados deve ser evitado.
Zoufan et al., 2011	GuttaFlow; EndoSequence BC; AH Plus; Tubli-Seal;	Meio de cultura com fibroblastos de ratos (L929);	Não reportado;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24, 72 horas;	GuttaFlow e EndoSequence BC apresentaram menor citotoxicidade do que os cimentos AH Plus e Tubli-Seal.

Vouzara et al., 2018	BioRoot RCS; MTA Fillapex; SimpliSeal;	Meio de cultura de células NIH/3T3;	1:1; 1:2;	Ensaio modificado de pigmentação sulforhodamina B;	-	24, 72 horas;	BioRoot RCS foi o cimento com menor citotoxicidade.
Alsubait et al., 2018	BioRoot RCS; EndoSequence BC; AH Plus;	Meio de cultura de células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea humana (hMSCs);	1:2; 1:8; 1:32;	Ensaio de alamarBlue;	-	1, 3, 7 dias;	BioRoot RCS e EndoSequence BC são menos tóxicos quando comparados ao AH Plus.
Candeiro et al., 2015	EndoSequence BC; AH Plus;	Meio de cultura de fibroblastos gengivais humanos (linhagem celular FMM1);	Não reportado (NR);	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	Teste de formação de micronúcleolos (MNT);	1, 24, 72, 168 horas;	EndoSequence BC é menos citotóxico e menos genotóxico do que AH Plus.
Willershausen et al., 2015	GuttaFlow; EndoSequence BC; Pulp Canal Sealer EWT; AH Plus JET;	Meio de cultura de fibroblastos PDL;	Não reportado (NR);	Ensaio de alamarBlue;	-	0, 1, 6, 24, 48, 72, 96 horas;	GuttaFlow e EndoSequence BC se mostraram mais biocompatíveis quando comparados ao AH Plus JET e ao Pulp Canal Sealer EWT.
Lee et al., 2019	EndoSeal MTA; Cimento nanocerâmico; Wellroot ST; AD Seal; AH Plus;	Meio de cultura de células tronco da polpa dentária humana (hDPSCs);	1:4;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24, 48, 72 horas;	Cimentos de silicato de cálcio se mostraram mais biocompatíveis do que cimentos de resina epóxi.
Jing et al., 2019	C-Root; BioRoot; AH Plus;	Meio de cultura de células tronco da polpa dentária humana (hDPSCs);	Não reportado (NR);	Kit de contagem celular (CCK-8);	-	1, 3, 5, 7 dias;	BioRoot e C-Root foram mais compatíveis do que AH Plus.
Eldeniz et al., 2015	AH Plus JET; Acroseal; EndoREZ; RealSeal; RealSeal SE; Hybrid Root SEAL; BioRoot RCS; iRootSP; MTA Fillapex;	<u>CITOTOXICIDADE</u> Meio de cultura de linhagem de células do ligamento periodontal usando transferência de gene lentiviral da transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT); hTERT + 1% Triton X-100; <u>GENOTOXICIDADE</u> hTERT;	1:3; 1:10; 1:30; 1:100; 1:300;	Ensaio de viabilidade celular baseado em XTT;	Ensaio de imunofluorescência γ -H2AX	24 horas;	Hybrid Root SEAL apresentou maior citotoxicidade e maior quebra de fita dupla de DNA em comparação aos demais cimentos; iRoot SP e BioRoot RCS apresentaram os melhores valores de viabilidade.
Rodriguez-Lozano et al., 2017	TotalFill BC Sealer; MTA Fillapex; AH Plus;	hPDLSCs incubadas com solução de estaurosporina;	1:2; 1:4; 1:8;	Ensaio de MTT; Fluorocromo específico de DNA Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich)	-	24, 48, 72 horas;	TotalFill BC se mostrou mais biocompatível do que AH Plus e MTA Fillapex.

Zhou et al., 2015	EndoSequence BC; MTA Fillapex; AH Plus;	Meio de cultura de fibroblastos gengivais humanos;	1:2; 1:8; 1:32; 1:128;	Teste de citometria de fluxo quantitativo;	-	0, 1, 2, 3, 4 semanas;	EndoSequence BC se mostrou mais compatível do que os demais cimentos.
Bryan et al., 2010	Cimento biocerâmico experimental; AH Plus; Pulp Canal Sealer;	Discos de Teflon	1:2; 1:10; 1:100; 1:1.000;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	0, 1, 2, 3, 4, 5 semanas;	Todos os cimentos apresentaram severa toxicidade nas primeiras 24 horas, que reduziu com o passar do tempo, com exceção do Pulp Canal Sealer que se manteve citotóxico.
Sanz et al., 2020	EndoSequence BC Sealer; EndoSequence BC Sealer HiFlow; Bio-C Sealer ION+; AH Plus;	Meio de cultura de células tronco da polpa dentária humana (hDPSCs);	1:1; 1:2; 1:4;	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	24, 48, 72 horas;	Cimentos biocerâmicos apresentaram melhor viabilidade do que os cimentos de resina epoxi.
Lim et al., 2015	EndoSeal; ProRoot; AH Plus;	Não reportado (NR);	Não reportado (NR);	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	1, 3, 7, 14 dIAS	Endoseal apresentou melhor compatibilidade comparado ao AH Plus.
Jo et al., 2020	Endoseal MTA; Well-Root ST; Nishika Canal Sealer BG;	AH Plus;	1:1, 1:2, 1:4;	Kit de contagem celular (CCK-8);	-	3, 7, 14 dias;	Cimentos biocerâmicos se mostraram mais viáveis do que AH Plus.
Loushine et al., 2011	EndoSequence BC; AH Plus;	Pulp Canal Sealer EWT; Discos de Teflon;	Não reportado (NR);	Ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio);	-	1, 2, 3, 4, 5, 6 semanas;	Todos os cimentos apresentaram severa toxicidade nas primeiras 24 horas; A citotoxicidade do AH Plus diminuiu gradualmente, enquanto EndoSequence BC se manteve moderadamente citotóxico durante o período experimental.
Hakki et al., 2012	Hybrid Root Seal; SimpliSeal; Real Seal; AH Plus; MTA-based sealer; Tech Biosealer Endo;	Meio de cultura celular de cementoblastos maurinos imortalizados (OCCM-30);	1:1; 1:2; 1:4;	Analisador de células em tempo real baseado em impedância (RTCA);	-	30, 90 horas;	SimpliSeal e AH Plus são mais compatíveis do que os demais cimentos, o biocerâmico sendo o mais compatível de todos.

Em relação aos materiais testados, os cimentos biocerâmicos avaliados foram o TotalFill BC (ALMEIDA et al., 2020; COLOMBO et al., 2018; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017; ROSALIN HONGSATHAVIJ1 , YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b), EndoSequence BC (ALSUBAIT et al., 2018; CANDEIRO et al., 2016; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; GIACOMINO et al., 2019; LEE et al., 2019a; LOUSHINE et al., 2011; MESTIERI et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2020; SEO et al., 2019; WILLERSHAUSEN et al., 2011; ZHOU et al., 2015; ZOUFAN et al., 2011), EndoSequence BC HiFlow (RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2020; SANZ et al., 2021), BioRoot RCS (ALSUBAIT et al., 2018; COLOMBO et al., 2018; ELDENIZ et al., 2016; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; JING et al., 2019; JUNG et al., 2018; ROSALIN HONGSATHAVIJ1 , YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; SEO et al., 2019; VOUZARA et al., 2018), Bio-C Sealer (LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; SANZ et al., 2021), CeraSeal (OH et al., 2020), iRoot SP (ELDENIZ et al., 2016), ProRoot ES (GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; GIACOMINO et al., 2019; LIM et al., 2015) e cimentos experimentais (BRYAN et al., 2010; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b).

Por sua vez, os materiais a base de resina epóxi estudados foram o Acroseal (ELDENIZ et al., 2016) SimpliSeal (HAKKI et al., 2013; VOUZARA et al., 2018), AH Plus Jet (WILLERSHAUSEN et al., 2011) e AH Plus (ALMEIDA et al., 2020; ALSUBAIT et al., 2018; BRYAN et al., 2010; CANDEIRO et al., 2016; COLOMBO et al., 2018; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; GIACOMINO et al., 2019; JING et al., 2019; JO et al., 2020a; JUNG et al., 2018; LEE et al., 2019a, 2019b; LIM et al., 2015; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; LOUSHINE et al., 2011; MESTIERI et al., 2020; OH et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017, 2020; ROSALIN HONGSATHAVIJ1 , YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; SANZ et al., 2021; SEO et al., 2019; ZHOU et al., 2015; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b; ZOUFAN et al., 2011).

Em se tratando das diluições dos materiais analisados, 13 estudos não reportaram quais foram utilizadas (ALMEIDA et al., 2020; CANDEIRO et al., 2016; COLOMBO et al., 2018; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; GIACOMINO et al., 2019; JING et al., 2019; LIM et al., 2015; LOUSHINE et al., 2011; OH et al., 2020; ROSALIN HONGSATHAVIJ1 , YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; SEO et al., 2019; WILLERSHAUSEN et al., 2011; ZOUFAN et al., 2011). Dos demais, 13 utilizaram diluições até 1:50 (ALSUBAIT et al., 2018; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; HAKKI et al., 2013; JO et al., 2020a; JUNG et al., 2018; LEE et al., 2019b; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; MESTIERI et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017, 2020; SANZ et al., 2021; VOUZARA et al., 2018; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b),

enquanto 4 incluíram diluições superiores à 1:50 (BRYAN et al., 2010; ELDENIZ et al., 2016; LEE et al., 2019a; ZHOU et al., 2015).

Quanto aos testes de citotoxicidade, 14 estudos avaliaram a viabilidade celular apenas pelo ensaio do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) (ALMEIDA et al., 2020; BRYAN et al., 2010; CANDEIRO et al., 2016; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; LEE et al., 2019b; LIM et al., 2015; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; LOUSHINE et al., 2011; MESTIERI et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2020; SANZ et al., 2021; SEO et al., 2019; ZOUFAN et al., 2011). 3 estudos utilizaram um ou mais testes associados ao ensaio MTT (JUNG et al., 2018; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b). Por fim, 13 estudos verificaram a viabilidade celular pelo uso de outros testes (ALSUBAIT et al., 2018; COLOMBO et al., 2018; ELDENIZ et al., 2016; GIACOMINO et al., 2019; HAKKI et al., 2013; JING et al., 2019; JO et al., 2020a; LEE et al., 2019a; OH et al., 2020; ROSALIN HONGSATHAVIJ1 , YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; VOUZARA et al., 2018; WILLERSHAUSEN et al., 2011; ZHOU et al., 2015).

Em relação aos resultados encontrados quanto à citotoxicidade dos materiais estudados, os cimentos biocerâmicos avaliados se mostraram menos citotóxicos quando comparados aos cimentos à base de resina epóxi (ALMEIDA et al., 2020; ALSUBAIT et al., 2018; BRYAN et al., 2010; CANDEIRO et al., 2016; COLOMBO et al., 2018; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; ELDENIZ et al., 2016; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; GIACOMINO et al., 2019; HAKKI et al., 2013; JING et al., 2019; JO et al., 2020b; JUNG et al., 2018; LEE et al., 2019a, 2019b; LIM et al., 2015; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; MESTIERI et al., 2020; OH et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017, 2020; ROSALIN HONGSATHAVIJ1 , YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; SANZ et al., 2021; SEO et al., 2019; VOUZARA et al., 2018; WILLERSHAUSEN et al., 2011; ZHOU et al., 2015; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b; ZOUFAN et al., 2011). Apenas um dos estudos observou que o cimento biocerâmico EndoSequence BC apresentou, assim como o cimento à base de resina epóxi AH Plus, altos valores de citotoxicidade nas primeiras 24 horas. Estes valores referentes ao AH Plus, contudo, sofreram redução com o passar do tempo, sem ocorrer o mesmo para o cimento biocerâmico (LOUSHINE et al., 2011).

Referente à genotoxicidade, apenas dois estudos verificaram tal aspecto, utilizando o teste MNT de contagem de formação de micronúcleolos (CANDEIRO et al., 2016) e a análise de imunofluorescência γ -H2AX (ELDENIZ et al., 2016). Tratando dos resultados encontrados

quanto à genotoxicidade dos materiais estudados, verificou-se, através do teste de contagem MNT, que tanto o grupo controle quanto o grupo AH Plus e EndoSequence BC apresentaram formação de micronúcleolos. Entretanto, o grupo do cimento biocerâmico apresentou uma porcentagem significativamente menor do que o grupo do AH Plus. Assim, concluiu-se que o material à base de silicato de cálcio é menos genotóxico do que o cimento de resina epóxi (CANDEIRO et al., 2016). Através da análise de imunofluorescência γ -H2AX, verificou-se que o cimento BioRoot SP causou menos quebra de dupla-fita de DNA em comparação ao AH Plus Jet e AcroSeal (ELDENIZ et al., 2016).

3.3 ANÁLISE DE VIÉS

A **Tabela 2** apresenta os resultados individuais das análises de viés. De acordo com os parâmetros avaliados, dos 30 estudos incluídos nesta revisão, 25 foram qualificados com risco baixo de viés (ALMEIDA et al., 2020; ALSUBAIT et al., 2018; BRYAN et al., 2010; CANDEIRO et al., 2016; ELDENIZ et al., 2016; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; GIACOMINO et al., 2019; HAKKI et al., 2013; JO et al., 2020b; JUNG et al., 2018; LEE et al., 2019b; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; LOUSHINE et al., 2011; MESTIERI et al., 2020; OH et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017, 2020; ROSALIN HONGSATHAVIJ1, YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; SANZ et al., 2021; SEO et al., 2019; VOUZARA et al., 2018; WILLERSHAUSEN et al., 2011; ZHOU et al., 2015; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b; ZOUFAN et al., 2011). 4 estudos foram qualificados com risco moderado de viés por não apresentarem os parâmetros “descrição do cálculo amostral”, “reprodutibilidade dos experimentos” (DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; JING et al., 2019; LEE et al., 2019^a) e “grupo controle” (LIM et al., 2015). Por fim, 1 estudo foi qualificado como alto risco de viés por não apresentar os parâmetros “descrição da preparação de amostras dos cimentos”, “reprodutibilidade dos experimentos”, “descrição do cálculo amostral” e “descrição do método de análise estatística” (COLOMBO et al., 2018).

Tabela 2 – Descrição dos resultados individuais dos parâmetros para análise de risco de viés

Estudo	Descrição do cálculo amostral	Grupo controle	Descrição do método de preparo da cultura celular	Descrição da preparação de amostras dos cimentos	Reprodutibilidade dos experimentos	Descrição da análise estatística	Risco de viés
Almeida et al., 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Lee et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Taraslia et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Seo et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Colombo et al., 2018	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	ALTO
Rodríguez-Lozano et al., 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Giacomino et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
López-García et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Oh et al., 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Mestier et al., 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
da Silva et al., 2017	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	MODERADO
Zordan-Brozel et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Gaudin et al., 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Jung et al., 2018	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Zoufan et al., 2011	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Vouzara et al., 2018	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Alsubait et al., 2018	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Candeiro et al., 2015	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Eldeniz et al., 2015	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Rodríguez-Lozano et al., 2017	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Willershausen et al., 2015	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Lee et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	MODERADO

Jing et al., 2019	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	MODERADO
Zhou et al., 2015	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Bryan et al., 2010	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Sanz et al., 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Lim et al., 2015	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	MODERADO
Jo et al., 2020	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Loushine et al., 2011	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO
Hakki et al., 2012	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	BAIXO

4 DISCUSSÃO

O preenchimento dos condutos radiculares após o preparo químico-mecânico é fundamental para o sucesso do tratamento endodôntico (HOMMEZ; COPPENS; MOOR, 2002; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019a). Se não preenchidos corretamente, podem atuar como nicho de desenvolvimento de microrganismos que resistam ao tratamento (AMANDEEP KAUR et al., 2015; LIM et al., 2020; LIN; SCOTT, 2012). Como os cimentos utilizados na obturação radicular entram em contato íntimo com tecidos biológicos, é necessário que sejam biologicamente viáveis e apresentem baixa genotoxicidade (DOS SANTOS COSTA; FERNANDES; BATISTUZZO DE MEDEIROS, 2020; HUANG et al., 2002; SCARPARO; GRECCA; FACHIN, 2009).

Por possuírem boas propriedades físico-químicas, os cimentos a base de resina epóxi são considerados como o padrão ouro na endodontia (DONNERMEYER et al., 2019), e por esse motivo foram considerados o fator comparação nesse estudo. Entretanto, não são isentos de citotoxicidade, apresentando algum grau de toxicidade nas primeiras 24 horas (AMANDEEP KAUR et al., 2015; HUANG et al., 2002). Desta maneira, os cimentos biocerâmicos surgiram como alternativa, sob a premissa de serem menos tóxicos ao ambiente celular (BENETTI et al., 2019).

Apesar de existir revisão sistemática prévia referente ao assunto (DONNERMEYER et al., 2019), o constante lançamento de novos materiais e consequente publicação de novos estudos que avaliem tais materiais (JO et al., 2020a; PARK et al., 2020; TOMINAGA; HASHIMOTO, 2020) tornam uma nova revisão sistemática importante.

Considerando a inexistência de uma ferramenta específica para a análise de risco de viés de estudos in vitro, foi utilizada, para esta revisão, uma ferramenta com base na metodologia adotada por revisões sistemáticas prévias (GORMAN; RAY; BURKE, 2016; SILVA et al., 2018). Nesta ferramenta foram avaliados os seguintes parâmetros: a descrição do cálculo amostral, presença de grupo controle, descrição do método de preparo da cultura celular, descrição da preparação de amostras dos cimentos, reprodutibilidade dos experimentos (ex.: testes em duplicatas, triplicatas) e método de análise estatística.

A realização de cálculo amostral permite garantir que o tamanho da amostra seja adequada para o estudo, uma vez que se muito pequena o efeito estudado pode não ser detectado, e se muito grande, pode representar um gasto desnecessário de recursos (NOORDZIJ et al., 2011). Nenhum dos estudos selecionados apresentou a este parâmetro, sendo esta considerada uma importante falha metodológica. Quanto à presença de um grupo controle,

apenas um estudo não apresentou grupo controle (LIM et al., 2015). O grupo controle consiste em elementos que apresentam características idênticas ao do grupo de estudo, com exceção da variável a este aplicada. Assim, a criação de um grupo controle permite a análise individual do impacto desta variável aplicada (PITHON, 2013). A reprodutibilidade dos experimentos foi considerada pois esta permite a validação dos resultados encontrados, bem como atenua a chance de erros (ALLISON; SHIFFRIN; STODDEN, 2018). Dos estudos considerados, 4 não apresentaram tal parâmetro (COLOMBO et al., 2018; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; JING et al., 2019; LEE et al., 2019a). Quanto à descrição da análise estatística, apenas um dos estudos não apresentou este parâmetro (COLOMBO et al., 2018). A análise estatística em estudos é importante por favorecer a correta interpretação dos dados advindos da execução da pesquisa (RODRIGUES; LIMA; BARBOSA, 2017), e por esta razão foi considerado um dos parâmetros para análise de risco de viés. Os parâmetros “descrição do método de preparo da cultura celular” e “descrição da preparação de amostras dos cimentos” foram considerados pois permitem o entendimento do que foi realizado na pesquisa e permitem a reprodução destes experimentos em pesquisas futuras (FAGGION, 2012). Todos os estudos selecionados apresentaram ambos os parâmetros.

A citotoxicidade de um material se refere à capacidade deste em promover reação adversa quando em contato com tecidos biológicos (AL-HADDAD; AZIZ, 2016). Portanto, todo o material de uso biológico deve apresentar pouca ou nenhuma citotoxicidade (HUANG et al., 2002), justificando, assim, a importância de estudar este aspecto. Quanto à citotoxicidade, os resultados obtidos pelos estudos mostraram que os cimentos biocerâmicos são mais biocompatíveis do que os cimentos a base de resina epóxi. (ALMEIDA et al., 2020; ALSUBAIT et al., 2018; BRYAN et al., 2010; CANDEIRO et al., 2016; COLOMBO et al., 2018; DA SILVA; ZAIA; PETERS, 2017; ELDENIZ et al., 2016; GAUDIN; TOLAR; PETERS, 2020; GIACOMINO et al., 2019; HAKKI et al., 2013; JING et al., 2019; JO et al., 2020b; JUNG et al., 2018; LEE et al., 2019a, 2019b; LIM et al., 2015; LÓPEZ-GARCÍA et al., 2019; MESTIERI et al., 2020; OH et al., 2020; RODRÍGUEZ-LOZANO et al., 2017, 2020; ROSALIN HONGSATHAVIJ1, YOSVIMOL KUPHASUK1, 2017; SANZ et al., 2021; SEO et al., 2019; VOUZARA et al., 2018; WILLERSHAUSEN et al., 2011; ZHOU et al., 2015; ZORDAN-BRONZEL et al., 2019b; ZOUFAN et al., 2011). Este fenômeno pode se dar devido à liberação inicial de formaldeído a partir das amins adicionadas para acelerar o processo de polimerização da resina epóxi, principal componente do cimento AH Plus (ALSUBAIT et al., 2018; CANDEIRO et al., 2016; OH et al., 2020; ZOUFAN et al., 2011). Por outro lado, um dos estudos apresentou resultado conflitante, onde o cimento biocerâmico se mostrou mais

citotóxico com o passar do tempo em comparação ao cimento de resina epóxi (LOUSHINE et al., 2011). Vale ressaltar, contudo, que os autores atribuem tais resultados conflitantes à linhagem celular utilizada, bem como a maneira com a qual os extratos foram aplicados a estas células.

Por sua vez, a genotoxicidade está relacionada ao impacto do material no código genético celular sendo, portanto, um importante indicador carcinogênico (JAFARI; JAFARI; ETESAMNIA, 2017; RIBEIRO et al., 2017). Apenas dois estudos avaliaram a genotoxicidade dos cimentos biocerâmicos em relação aos de resina epóxi, apresentando resultados convergentes, onde o cimento biocerâmico se mostrou menos genotóxico do que o cimento resinoso (CANDEIRO et al., 2016; ELDENIZ et al., 2016). Contudo, os resultados são insuficientes para determinar relação de superioridade de um material em relação a outro, e novos estudos avaliando este aspecto são necessários.

Deve ser ressaltado que os resultados da presente revisão sistemática demonstraram a permanência de algumas incertezas. Os resultados obtidos não devem ser suficientes para determinar fator de risco ou de superioridade no processo de reparo periapical, não sendo possível, portanto, estabelecer a relação destes materiais no desfecho do tratamento endodôntico. Semelhantemente, como supracitado, apenas dois estudos avaliaram a genotoxicidade dos materiais. Assim, também não é possível definir superioridade de um material em relação a outro neste aspecto. Embora se quiséssemos inferir que os materiais biocerâmicos são mais viáveis para uso clínico do que os materiais de resina epóxi, as condições laboratoriais de estudos in vitro não refletem, necessariamente, as condições reais de trabalho clínico. Desta maneira, é difícil extrapolar os resultados para a prática clínica e estudos clínicos que avaliem a relação destes cimentos no desfecho do tratamento endodôntico mostram-se necessários.

5 CONCLUSÃO

Com base nos estudos analisados, é possível concluir que os cimentos biocerâmicos apresentam menor citotoxicidade e são mais biocompatíveis quando comparados aos cimentos de resina epóxi. Quanto à genotoxicidade, mais estudos verificando tal propriedade são necessários para que se possa estabelecer uma relação de comparação entre estes dois tipos de cimento.

REFERÊNCIAS

- ABEDI-AMIN, A. et al. Innovative root-end filling materials based on calcium-silicates and calcium-phosphates. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 28, n. 2, p. 0–1, 2017.
- ACCARDO, C.; HIMEL, V. T.; LALLIER, T. E. A novel GuttaFlow sealer supports cell survival and attachment. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 2, p. 231–234, 2014.
- AL-HADDAD, A.; AZIZ, Z. A. C. A. Bioceramic-Based Root Canal Sealers: A Review. **International Journal of Biomaterials**, v. 2016, 2016.
- ALLISON, D. B.; SHIFFRIN, R. M.; STODDEN, V. Reproducibility of research: Issues and proposed remedies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 11, p. 2561–2562, 2018.
- ALMEIDA, M. M. et al. Analysis of the physicochemical properties, cytotoxicity and volumetric changes of AH Plus, MTA Fillapex and TotalFill BC Sealer. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 12, n. 11, p. e1058–e1065, 2020.
- ALSUBAIT, S. et al. Comparison of the antibacterial activity of calcium silicate- and epoxy resin-based endodontic sealers against *Enterococcus faecalis* biofilms: a confocal laser-scanning microscopy analysis. **Odontology**, v. 107, n. 4, p. 513–520, 2019.
- ALSUBAIT, S. A. et al. Cytotoxicity of different concentrations of three root canal sealers on human mesenchymal stem cells. **Biomolecules**, v. 8, n. 3, 2018.
- ALVES SILVA, E. C. et al. Biocompatibility and Bioactive Potential of New Calcium Silicate-based Endodontic Sealers: Bio-C Sealer and Sealer Plus BC. **Journal of Endodontics**, v. 46, n. 10, p. 1470–1477, 2020.
- AMANDEEP KAUR et al. Biototoxicity of commonly used root canal sealers: A meta-analysis. **J Conserv Dent**, v. 18, n. 2, p. 83–88, 2015.
- ASHRAF, H. et al. Cytotoxicity of two experimental epoxy resin-based sealers. **Iranian Endodontic Journal**, v. 13, n. 2, p. 257–262, 2018.
- ASLAN, T.; DÖNMEZ ÖZKAN, H. The effect of two calcium silicate-based and one epoxy resin-based root canal sealer on postoperative pain: a randomized controlled trial. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 2, p. 190–197, 2021.
- BENETTI, F. et al. Cytotoxicity and biocompatibility of a new bioceramic endodontic sealer containing calcium hydroxide. **Brazilian Oral Research**, v. 33, p. 1–9, 2019.
- BIN, C. V. et al. Cytotoxicity and genotoxicity of root canal sealers based on mineral trioxide aggregate. **Journal of Endodontics**, v. 38, n. 4, p. 495–500, 2012.
- BORGES, Á. H. et al. Evaluation of selective physicochemical and biological properties of different root canal sealers. **Iranian Endodontic Journal**, v. 14, n. 2, p. 126–132, 2019.
- BRYAN, T. E. et al. In vitro osteogenic potential of an experimental calcium silicate-based root canal sealer. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 7, p. 1163–1169, 2010.
- BUENO, C. R. E. et al. Biocompatibility and biomineralization assessment of bioceramic-, epoxy-, and calcium hydroxide-based sealers. **Brazilian oral research**, v. 30, n. 1, p. 1–9, 2016.
- CANDEIRO, G. T. M. et al. Cytotoxicity, genotoxicity and antibacterial effectiveness of a bioceramic endodontic sealer. **International Endodontic Journal**, v. 49, n. 9, p. 858–864, 2016.
- CHANG, S. W. et al. 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. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 10, p. 1642–1648, 2014.
- CHEN, B. et al. Cytotoxicity and the Effect of Temperature on Physical Properties and Chemical Composition of a New Calcium Silicate-based Root Canal Sealer. **Journal of**

Endodontics, v. 46, n. 4, p. 531–538, 2020.

CINTRA, L. T. A. et al. Evaluation of the Cytotoxicity and Biocompatibility of New Resin Epoxy-based Endodontic Sealer Containing Calcium Hydroxide. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 12, p. 2088–2092, 2017.

COLLADO-GONZÁLEZ, M. et al. Biocompatibility of three new calcium silicate-based endodontic sealers on human periodontal ligament stem cells. **International Endodontic Journal**, v. 50, n. 9, p. 875–884, 2017a.

COLLADO-GONZÁLEZ, M. et al. Cytotoxicity of GuttaFlow Bioseal, GuttaFlow2, MTA Fillapex, and AH Plus on Human Periodontal Ligament Stem Cells. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 5, p. 816–822, 2017b.

COLOMBO, M. et al. Biological and physico-chemical properties of new root canal sealers. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 10, n. 2, p. e120–e126, 2018.

COSME-SILVA, L. et al. Cytotoxicity, inflammation, biomineralization, and immunoexpression of il-1 β and tnf- α promoted by a new bioceramic cement. **Journal of Applied Oral Science**, v. 28, p. 1–13, 2020.

COTTI, E. et al. Cytotoxicity evaluation of a new resin-based hybrid root canal sealer: An in vitro study. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 1, p. 124–128, 2014.

DA SILVA, E. J. N. L.; SANTOS, C. C.; ZAIA, A. A. Long-term cytotoxic effects of contemporary root canal sealers. **Journal of Applied Oral Science**, v. 21, n. 1, p. 43–47, 2013.

DA SILVA, E. J. N. L.; ZAIA, A. A.; PETERS, O. A. Cytocompatibility of calcium silicate-based sealers in a three-dimensional cell culture model. **Clinical Oral Investigations**, v. 21, n. 5, p. 1531–1536, 2017.

DONNERMEYER, D. et al. Endodontic sealers based on calcium silicates: a systematic review. **Odontology**, v. 107, n. 4, p. 421–436, 2019.

DOS SANTOS COSTA, F. M.; FERNANDES, M. H.; BATISTUZZO DE MEDEIROS, S. R. Genotoxicity of root canal sealers: a literature review. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 10, p. 3347–3362, 2020.

ECONOMIDES, N. et al. Experimental study of the biocompatibility of four root canal sealers and their influence on the zinc and calcium content of several tissues. **Journal of Endodontics**, v. 21, n. 3, p. 122–127, 1995.

ELDENIZ, A. U. et al. DNA double-strand breaks caused by new and contemporary endodontic sealers. **International Endodontic Journal**, v. 49, n. 12, p. 1141–1151, 2016.

FAGGION, C. M. Guidelines for reporting pre-clinical in vitro studies on dental materials. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**, v. 12, n. 4, p. 182–189, 2012.

FERREIRA, I. et al. GuttaFlow® bioseal cytotoxicity assessment: In vitro study. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 1–11, 2020.

GANDOLFI, M. G. et al. Innovative silicate-based cements for endodontics: A study of osteoblast-like cell response. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 87, n. 2, p. 477–486, 2008.

GARZA, E. G. et al. Cytotoxicity evaluation of methacrylate-based resins for clinical endodontics in vitro. **Journal of oral science**, v. 54, n. 3, p. 213–217, 2012.

GAUDIN, A.; TOLAR, M.; PETERS, O. A. Cytokine Production and Cytotoxicity of Calcium Silicate-based Sealers in 2- and 3-dimensional Cell Culture Models. **Journal of Endodontics**, v. 46, n. 6, p. 818–826, 2020.

GIACOMINO, C. M. et al. Comparative Biocompatibility and Osteogenic Potential of Two Bioceramic Sealers. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 1, p. 51–56, 2019.

GORMAN, C. M.; RAY, N. J.; BURKE, F. M. The effect of endodontic access on all-ceramic crowns: A systematic review of in vitro studies. **Journal of Dentistry**, v. 53, p. 22–29, 2016.

GRAUNAITE, I. et al. Leachables and cytotoxicity of root canal sealers. **Journal of Oral**

- Science**, v. 60, n. 3, p. 381–387, 2018.
- GRECCA, F. S. et al. Biocompatibility of RealSeal, its primer and AH Plus implanted in subcutaneous connective tissue of rats. **Journal of Applied Oral Science**, v. 19, n. 1, p. 52–56, 2011.
- HAKKI, S. S. et al. The response of cementoblasts to calcium phosphate resin-based and calcium silicate-based commercial sealers. **International Endodontic Journal**, v. 46, n. 3, p. 242–252, 2013.
- HOMMEZ, G. M. G.; COPPENS, C. R. M.; MOOR, R. J. G. DE. <Hommeze et al, 2002.pdf>. n. 1961, p. 680–689, 2002.
- HUANG, T. H. et al. The biocompatibility evaluation of epoxy resin-based root canal sealers in vitro. **Biomaterials**, v. 23, n. 1, p. 77–83, 2002.
- JAFARI, F.; JAFARI, S.; ETESAMNIA, P. Genotoxicity, bioactivity and clinical properties of calcium silicate based sealers: A literature review. **Iranian Endodontic Journal**, v. 12, n. 4, p. 407–413, 2017.
- JAGTAP, P. et al. Comparative evaluation of cytotoxicity of root canal sealers on cultured human periodontal fibroblasts: In vitro study. **Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 19, n. 7, p. 847–852, 2018.
- JING, Y. et al. In vitro cytocompatibility and osteogenic potential of calcium silicate-based dental cements in a root canal-filling model. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 4, 2019.
- JO, S. BIN et al. Physical properties and biofunctionalities of bioactive root canal sealers in vitro. **Nanomaterials**, v. 10, n. 9, p. 1–19, 2020a.
- JO, S. BIN et al. Physical Properties and Biofunctionalities of Bioactive Root Canal Sealers In Vitro. **Nanomaterials**, v. 10, n. 9, p. 1750, 2020b.
- JUNG, S. et al. Cytotoxic effects of four different root canal sealers on human osteoblasts. **PLoS ONE**, v. 13, n. 3, p. 1–14, 2018.
- JUNG, S. et al. Evaluation of the biocompatibility of root canal sealers on human periodontal ligament cells ex vivo. **Odontology**, v. 107, n. 1, p. 54–63, 2019.
- KARAPINAR-KAZANDAĞ, M. et al. Cytotoxicity of 5 endodontic sealers on L929 cell line and human dental pulp cells. **International Endodontic Journal**, v. 44, n. 7, p. 626–634, 2011.
- KO, H.; JEONG, Y.; KIM, M. Cytotoxicities and genotoxicities of cements based on calcium silicate and of dental formocresol. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 815, p. 28–34, 2017.
- KONJHODZIC-PRCIC, A. et al. Evaluation of biocompatibility of root canal sealers on L929 fibroblasts with Multiscan EX spectrophotometer. **Acta Informatica Medica**, v. 23, n. 3, p. 135–137, 2015a.
- KONJHODZIC-PRCIC, A. et al. In vitro comparison of cytotoxicity of four root canal sealers on human gingival fibroblasts. **Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)**, v. 69, n. 1, p. 24–27, 2015b.
- KÜÇÜKKAYA, S. et al. In Vitro Cytotoxicity of Calcium Silicate-Based Endodontic Cement as Root-End Filling Materials. **Scientifica**, v. 2016, 2016.
- LEE, B. N. et al. Anti-inflammatory and Osteogenic Effects of Calcium Silicate-based Root Canal Sealers. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 1, p. 73–78, 2019a.
- LEE, J. K. et al. Physicochemical Properties of Epoxy Resin-Based and Bioceramic-Based Root Canal Sealers. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2017, n. 57, p. 1–9, 2017.
- LEE, J. K. et al. In vitro comparison of biocompatibility of calcium silicate-based root canal sealers. **Materials**, v. 12, n. 15, p. 1–12, 2019b.
- LIM, E. S. et al. Physical properties and biocompatibility of an injectable calcium-silicate-based root canal sealer: In vitro and in vivo study. **BMC Oral Health**, v. 15, n. 1, p. 1–7,

2015.

LIM, M. et al. Calcium silicate-based root canal sealers: a literature review. **Restorative Dentistry & Endodontics**, v. 45, n. 3, 2020.

LIN, G. G.; SCOTT, J. G. Systematic Review Coronal Restoration. **Journal of Endodontics**, v. 100, n. 2, p. 130–134, 2012.

LOISON-ROBERT, L. S. et al. In vitro effects of two silicate-based materials, Biodentine and BioRoot RCS, on dental pulp stem cells in models of reactionary and reparative dentinogenesis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, p. 1–19, 2018.

LÓPEZ-GARCÍA, S. et al. Comparative cytocompatibility and mineralization potential of Bio-C sealer and totalfill BC sealer. **Materials**, v. 12, n. 19, p. 1–12, 2019.

LOUSHINE, B. A. et al. Setting properties and cytotoxicity evaluation of a premixed bioceramic root canal sealer. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 5, p. 673–677, 2011.

LUO, T. et al. Cytocompatibility of Biodentine and iRoot FS with human periodontal ligament cells: an in vitro study. **International Endodontic Journal**, v. 51, n. 7, p. 779–788, 2018.

MAIA, L. C.; ANTONIO, A. G. Systematic reviews in dental research. a guideline. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 37, n. 2, p. 117–124, 2012.

MANDAL, P. et al. In vitro cytotoxicity of GuttaFlow 2 on human gingival fibroblasts. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 8, p. 1156–1159, 2014.

MERYON, S. D.; BROOK, A. M. In vitro comparison of the cytotoxicity of twelve endodontic materials using a new technique. **International Endodontic Journal**, v. 23, n. 4, p. 203–210, 1990.

MESTIERI, L. B. et al. Cytocompatibility and cell proliferation evaluation of calcium phosphate-based root canal sealers. **Restorative Dentistry & Endodontics**, v. 45, n. 1, p. 1–7, 2020.

MILETIĆ, I. et al. The cytotoxicity of Roekoseal and AH plus compared during different setting periods. **Journal of Endodontics**, v. 31, n. 4, p. 307–309, 2005.

NAIR, A. V. et al. Comparative evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of two bioceramic sealers on fibroblast cell line: An in vitro study. **Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 19, n. 6, p. 656–661, 2018.

NOORDZIJ, M. et al. Sample size calculations. **Nephron - Clinical Practice**, v. 118, n. 4, p. 319–323, 2011.

OH, H. et al. Comparison of biocompatibility of calcium silicate-based sealers and epoxy resin-based sealer on human periodontal ligament stem cells. **Materials**, v. 13, n. 22, p. 1–14, 2020.

OKAMURA, T. et al. Biocompatibility of a High-Plasticity, Calcium Silicate-Based, Ready-to-Use Material. **Materials**, v. 13, n. 21, p. 4770, 26 out. 2020.

PAMUKÇU GÜVEN, E. et al. Human tooth germ stem cell response to calciumsilicate based endodontic cements. **Journal of Applied Oral Science**, v. 21, n. 4, p. 351–357, 2013.

PARK, S. M. et al. Real-time nanoleakage and the flow characteristics of calcium silicate root canal filling materials. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 112, n. September, p. 104111, 2020.

PASQUALINI, D. et al. Osteogenic potential of fast set bioceramic cements: Molecular and in vitro study. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 10, n. 19, p. 1–11, 2020.

PITHON, M. M. Importance of the control group in scientific research. **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 18, n. 6, p. 13–14, 2013.

RESENDE, L. M. et al. A comparative study of physicochemical properties of AH plus, epiphany, and epiphany SE root canal sealers. **International Endodontic Journal**, v. 42, n. 9, p. 785–793, 2009.

RESZKA, P. et al. A Comparative Chemical Study of Calcium Silicate-Containing and Epoxy

Resin-Based Root Canal Sealers. **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

RIBEIRO, D. A. et al. Genotoxicity induced by dental materials: A comprehensive review. **Anticancer Research**, v. 37, n. 8, p. 4017–4024, 2017.

RODRIGUES, C. F. DE S.; LIMA, F. J. C. DE; BARBOSA, F. T. Importance of using basic statistics adequately in clinical research. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 67, n. 6, p. 619–625, 2017.

RODRÍGUEZ-LOZANO, F. J. et al. Evaluation of cytocompatibility of calcium silicate-based endodontic sealers and their effects on the biological responses of mesenchymal dental stem cells. **International Endodontic Journal**, v. 50, n. 1, p. 67–76, 2017.

RODRÍGUEZ-LOZANO, F. J. et al. Chemical composition and bioactivity potential of the new Endosequence BC Sealer formulation HiFlow. **International Endodontic Journal**, v. 53, n. 9, p. 1216–1228, 2020.

ROSALIN HONGSATHAVIJ1, YOSVIMOL KUPHASUK1, K. R. Effectiveness of platelet-rich fibrin in the management of pain and delayed wound healing. **European Journal of Dentistry**, v. 11, n. 4, p. 192–195, 2017.

SANZ, J. L. et al. Microstructural composition, ion release, and bioactive potential of new premixed calcium silicate-based endodontic sealers indicated for warm vertical compaction technique. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 3, p. 1451–1462, 2021.

SCARPARO, R. K.; GRECCA, F. S.; FACHIN, E. V. F. Analysis of Tissue Reactions to Methacrylate Resin-based, Epoxy Resin-based, and Zinc Oxide-Eugenol Endodontic Sealers. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 2, p. 229–232, 2009.

SCHWARZE, T.; LEYHAUSEN, G.; GEURTSSEN, W. Long-term cytocompatibility of various endodontic sealers using a new root canal model. **Journal of Endodontics**, v. 28, n. 11, p. 749–753, 2002.

SEO, D. G. et al. Biocompatibility and mineralization activity of three calcium silicate-based root canal sealers compared to conventional resin-based sealer in human dental pulp stem cells. **Materials**, v. 12, n. 15, p. 1–12, 2019.

SHOURGASHTI, Z. et al. Physical properties, cytocompatibility and sealability of healapex (a novel premixed biosealer). **Iranian Endodontic Journal**, v. 13, n. 3, p. 299–304, 2018.

SILVA-HERZOG, D. et al. Preliminary study of the inflammatory response to subcutaneous implantation of three root canal sealers. **International Endodontic Journal**, v. 44, n. 5, p. 440–446, 2011.

SILVA, E. C. A. et al. Evaluation of the biological properties of two experimental calcium silicate sealers: an in vivo study in rats. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 1, p. 100–111, 2021.

SILVA, E. J. et al. Cytotoxicity, antibacterial and physicochemical properties of a new epoxy resin-based endodontic sealer containing calcium hydroxide. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 12, n. 6, p. e533–e539, 2020.

SILVA, E. J. N. L. et al. Evaluation of cytotoxicity and up-regulation of gelatinases in human fibroblast cells by four root canal sealers. **International Endodontic Journal**, v. 45, n. 1, p. 49–56, 2012.

SILVA, E. J. N. L. et al. Evaluation of cytotoxicity and physicochemical properties of calcium silicate-based endodontic sealer MTA fillapex. **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 2, p. 274–277, 2013.

SILVA, E. J. N. L. et al. Cytotoxicity and gelatinolytic activity of a new silicon-based endodontic sealer. **Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials**, v. 13, n. 4, p. e376–e380, 2015.

SILVA, E. J. N. L. et al. Impact of contracted endodontic cavities on fracture resistance of endodontically treated teeth: a systematic review of in vitro studies. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 1, p. 109–118, 2018.

- VILLA, N. et al. A new calcium silicate-based root canal dressing: Physical and chemical properties, cytotoxicity and dentinal tubule penetration. **Brazilian Dental Journal**, v. 31, n. 6, p. 598–604, 2020.
- VOUZARA, T. et al. Cytotoxicity of a New Calcium Silicate Endodontic Sealer. **Journal of Endodontics**, v. 44, n. 5, p. 849–852, 2018.
- WILLERSHAUSEN, I. et al. In vitro analysis of the cytotoxicity and the antimicrobial effect of four endodontic sealers. **Head and Face Medicine**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2011.
- XU, P. et al. Cytotoxicity of RealSeal on Human Osteoblast-like MG63 Cells. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 1, p. 40–44, 2010.
- ZHOU, H. M. et al. In Vitro Cytotoxicity of Calcium Silicate-containing Endodontic Sealers. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 1, p. 56–61, 2015.
- ZORDAN-BRONZEL, C. L. et al. Evaluation of Physicochemical Properties of a New Calcium Silicate-based Sealer, Bio-C Sealer. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 10, p. 1248–1252, 2019a.
- ZORDAN-BRONZEL, C. L. et al. Cytocompatibility, bioactive potential and antimicrobial activity of an experimental calcium silicate-based endodontic sealer. **International Endodontic Journal**, v. 52, n. 7, p. 979–986, 2019b.
- ZOUFAN, K. et al. Cytotoxicity evaluation of Gutta Flow and Endo Sequence BC sealers. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 112, n. 5, p. 657–661, 2011.