



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



César Henrique D'Antonio

Toxicidade dos cimentos endodônticos aos tecidos periapicais

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção do título de especialista em endodontia.

Piracicaba

2013

César Henrique D'Antonio

**Toxicidade dos cimentos endodônticos aos tecidos
periapicais**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção do título de especialista em endodontia.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Augusto Zaia

Piracicaba

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
JOSIDELMA F COSTA DE SOUZA – CRB8/5894 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

t	<p>D'Antonio, César Henrique, 1987- D236 Toxicidade dos cimentos endodônticos aos tecidos periapicais: Revisão de Literatura / César Henrique D'Antonio. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2013.</p> <p>Orientador: Alexandre Augusto Zaia. Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Citotoxicidade. 2. Inflamação. I. Zaia, Alexandre Augusto, 1968- II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
---	---

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meu pais Valdinei e Rosângela. Vocês me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade e sabedoria. Não há forma de agradecimento comparável a tudo que vocês fizeram por mim. Amo vocês infinitamente.

Aos meus irmãos Enzo, Aléxia e Matheus que trazem alegria e felicidade para toda família apenas com a pureza e a inocência da infância.

Aos meus avós Diva, Geraldo, Maria Erinéia e Vanderlei. Todo apoio recebido de vocês foi fundamental para seguir até o final deste curso.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, que permitiu a conclusão de mais uma etapa da minha vida com saúde e perseverança para enfrentar todas as barreiras, me fortalecendo para desafios ainda maiores.

Ao meu orientador, Prof. Alexandre Augusto Zaia, por compartilhar de seus conhecimentos e de sua amizade, realizando da maneira mais correta seu papel de formador.

Aos professores do Curso de especialização de Endodontia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP Unicamp, Adriana de Jesus Soares, Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes, Caio Cesar Randi Ferraz, Francisco José de Souza Filho e José Flavio Affonso de Almeida pelos ensinamentos e conhecimentos transmitidos com carinho, dedicação e determinação que servirão em minha projeção profissional.

À minha turma de especialização Ana Flávia, Anne, Arieth, Ervo, Jaqueline, José Aziz, Juliana, Luciana, Marina, Rúbia, Tatiana. Obrigado a todos e que Deus ilumine nossa caminhada.

À minha namorada Flávia pelo companheirismo, cumplicidade e atenção, que foram fundamentais na superação das dificuldades encontradas.

Sumário

Resumo-----	7
Introdução-----	8
Hidróxido de Cálcio-----	10
Óxido de zinco e Eugenol-----	12
Resinosos-----	15
Novos cimentos endodônticos-----	18
Discussão-----	21
Referências-----	25

Resumo

A Obturação tem papel importante na terapia endodôntica, pois preserva os benefícios atingidos com os passos da instrumentação e descontaminação dos canais radiculares, através do vedamentos de todos os espaços. Dessa forma, as “portas de entrada e saída” são fechadas, evitando a infiltração de fluidos teciduais e salivares. A obturação é realizada através de um material sólido (guta-percha ou cones resinosos) e um material pastoso, que são os cimentos endodônticos. Dentre as propriedades dos cimentos endodônticos, destaca-se a toxicidade aos tecidos, visto que durante as técnicas obturadoras utilizadas pode ocorrer o extravazamento do material para os tecidos perirradiculares, gerando inflamação. Os cimentos endodônticos são classificados quanto à sua composição. Eles podem ser à base de Óxido de zinco e eugenol, Hidróxido de cálcio, Resinosos, Ionoméricos, silicões, MTA ou fitoterápicos. O objetivo deste trabalho é avaliar, através de uma revisão de literatura, os resultados encontrados em estudos sobre o grau de biocompatibilidade dos cimentos endodônticos.

Palavra chave: cimentos endodônticos; reação inflamatória periapical; citotoxicidade

Introdução

O tratamento endodôntico tem como objetivo a eliminação de microorganismos que causam pulpites, necrose e abscessos periapicais. Mesmo após o preparo químico-mecânico, o sistema de canais radiculares não está esterilizado. No entanto, na maioria das vezes isso não se torna um problema, considerando que a técnica obturadora preencha todo o sistema de canais, sepultando os microorganismos residuais. Dessa forma, uma boa obturação é fundamental para o sucesso do tratamento endodôntico pois previne a entrada de fluidos perirradiculares para o interior dos canais radiculares, bem como previne re-infecções, favorecendo a reparação biológica. Uma taxa de aproximadamente 60% dos fracassos endodônticos foram atribuídas à uma obturação incompleta ou inadequada dos canais radiculares (Dow & Ingle 1955). Assim, foram desenvolvidas ao longo do tempo novas técnicas de obturação e novos cimentos endodônticos, visando uma melhor qualidade do selamento radicular e, portanto, do tratamento endodôntico.

A obturação endodôntica é realizada através de um material sólido, que pode ser resinoso ou a gutapercha, e um material com características pastosas, que são os cimentos endodônticos. Para que um cimento seja considerado ideal, ele deve ter como características: não ser irritante ao dente e aos tecidos periapicais, proporcionar um selamento hermético, possuir atividade bactericida e bacteriostática, não alterar a coloração do dente, ser insolúvel aos fluidos teciduais, boa radiopacidade, adesão ao dente e ao material sólido, longo tempo de trabalho, sem contração, boa consistência após a mistura e solúvel a um solvente comum caso seja necessária remoção do material (Branstetter & Fraunhofer 1982). Dentre essas características destaca-se a toxicidade dos cimentos endodônticos aos tecidos periapicais, já que durante a técnica obturadora, o material pode ser extravazado para a região do ligamento periodontal.

Todos os cimentos endodônticos geram resposta inflamatória aos tecidos periapicais quando extravazados. Tal resposta irá variar de intensidade e características dependendo do tipo de cimento utilizado. M. Bernath & Szabó em 2003 enfatizaram que o cimento endodôntico confinado dentro do canal radicular é um importante fator para reduzir a inflamação periapical pós tratamento endodôntico.

É descrito na literatura que cimentos à base de hidróxido de cálcio, quando extravazados além do ápice pode causar várias complicações, incluindo efeitos neurotóxicos (Leonardo et al.1997, Silva et al. 1997). A liberação do eugenol dos cimentos de óxido de zinco e eugenol é baixa, mas tem propriedades neurotóxicas(Gulati et al.1991) e é capaz de induzir irritação em tecidos moles (Leonardo et al. 1998). Pequenas quantidades de formaldeído liberadas por cimentos endodônticos resinosos podem causar irritação e necrose (Spangberg 1974).

O que se espera dos estudos *in vivo*, é que, ao permitir o contato do material a ser testado com um tecido semelhante aquele encontrado na região periapical, observe-se resposta inflamatória compatível com a esperada no processo reparacional (Brunini, 2001). Levando em conta que a fase inicial da inflamação caracteriza-se por vasodilatação, aumento de permeabilidade e transmigração celular, na qual observa-se a passagem de albumina plasmática do interior dos vasos para a matriz extracelular, é possível afirmar que a inflamação descontrolada é extremamente indesejável (Garcia-Leme; Shapoval , 1975; Lewis 1986; Pereira e Bogliolo, 1998). Grande parte dos estudos utilizam tubos de polietileno contendo cimentos endodônticos colocados abaixo da pele de ratos para avaliar o grau de inflamação gerado(Kaplan et al. 2003, Farhad et al 2011).

Nos dias atuais, apesar dos entraves quando se fala em pesquisas de biocompatibilidade no que tange a bioética, as metodologias científicas utilizadas em estudos de citotoxicidade, tem demonstrado grande aceitabilidade e sucesso em sua aplicabilidade(Gehlen 2004,Trujillo Junior 2003).Uma maneira para se testar a compatibilidade biológica dos cimentos endodônticos é utilizar modelos *in vitro* para determinar a resposta celular. Este teste tem como vantagem de que muitos fatores e variáveis podem ser controlados (Arenholt-Bindslev& Bleeg 1990, Barbosa et al. 1993) e a toxicidade pode ser determinada com segurança (Arenholt-Bindslev & Horsted-Bindslev 1989, Beltes et al 1995). A sensibilidade à toxicidade dependerá do material testado e do sistema de células escolhido (F.-M. Huang et al., 2002).

É claro na literatura que os materiais obturadores (sólidos ou cimentos) provocam irritação quando extruídos para região perirradicular. No entanto,vale salientar a severidade e o tempo de irritação causada aos tecidos por esses materiais.

Em geral, os cimentos endodônticos eram classificados conforme sua composição, sendo divididos em: à base de hidróxido de cálcio, de óxido de zinco e eugenol e resinoso. Com o passar dos anos, novos cimentos obturadores vêm sendo apresentados como alternativas a aqueles empregados durante anos na terapia endodôntica, que tem em sua composição base como óxido de zinco e eugenol ou hidróxido de cálcio e ainda hoje são utilizados em larga escala. Esses novos cimentos apresentam-se em bases como resina epóxica, resinas plásticas, silicone, ionômero de vidro, MTA(agregado de trióxido mineral) e ainda fitoterápicos.

Hidróxido de Cálcio

Sealapex, Apexit, Sealer 26, CRCS

Vários cimentos como Sealpex (Kerr, Romulus, MI, USA),CRCS (Hygenic, Akron, USA) e Apexit (VivadentSchaan, Liechtenstein) têm sido rotulados com os benefícios biológicos do Hidróxido de cálcio. Na verdade, para ser terapeuticamente efetivo, o hidróxido de cálcio deve ser dissociado em íons Ca e OH. Então, para ser terapêutico nos cimentos endodônticos, o hidróxido de cálcio deve liberar esse íons da estrutura do cimento para realizar seu papel de cura.

Cimentos de hidróxido de cálcio são geralmente caracterizados por apresentarem uma boa citocompatibilidade (Feiglin 1987,Beltes et al. 1995, Economides et al. 1995, Vajrabhaya & Sithisan 1997, Vajrabhaya et al. 1997, Geurtsen et al.1998, Osorio et al. 1998, Telli et al. 1999, Ersev et al.1999). No entanto, resultados insatisfatórios foram encontrados com o cimento CRCS em vários estudos(Tronstad et al. 1988, Yesilsoy et al. 1988, Boiesen & Brodin 1991, Bezerra et al. 1997). CRCS é considerado como um cimento de óxido de zinco e eugenol por vários autores, apesar de também conter hidróxido de cálcio.

Segundo o estudo de Schweikl & Schmalz (1991), o hidróxido de cálcio contido no cimento Apexit não mostrou-se mutagênico.

Estudos in vivo demonstraram que Sealapex e CRCS são facilmente desintegrados nos tecidos(Soares et al. 1990) e ambos podem causar inflamação crônica (Tronstad et al. 1988).

Boiesen & Brodin 1991 avaliaram os efeitos neurotóxicos do hidróxido de cálcio em nervos isolados in vitro. Nervos de ratos foram tratados 1,5-30 min com cimentos endodônticos à base de hidróxido de cálcio(Sealapex e CRCS). Um curto contato resultou em uma inibição reversível do nervo, enquanto houve uma inibição neural irreversível após 30 minutos.

Em um estudo sobre a difusão de íons hidroxila ao redor da dentina após obturação de raízes com Sealapex e Apexit, não foram encontrados traços desses íons nas raízes obturadas com Apexit (Staehele et al. 1995).

Leonardo et al.(1997) realizaram testes específicos de histo-compatibilidade em canais de raízes de cães para avaliar a reação periapical de 4 cimentos a base de hidróxido de cálcio. Após 6 meses não houve nenhuma lesão inflamatória e um selamento da região periapical foi encontrado com o cimento endodôntico Sealapex. No entanto, um selamento incompleto e reação inflamatória da região periapical foi encontrada quando CRCS, Apexit e Sealer 26(Dentsply, Petro.polis,RJ, Brazil) foram utilizados. As reações inflamatórias foram relacionadas à uma adaptação incompleta dos materiais obturadores. Esses resultados indicam que uma adaptação incompleta do material obturador pode aumentar in vivo a degradação do cimento, seguido por infiltração e reação inflamatória.

Os cimentos a base de hidróxido de cálcio são caracterizados por causar necrose, seguida de reação inflamatória(Leonardo et al.1997, Silva et al. 1997).

Huang et al. em 2002, analisando a citotoxicidade de células do ligamento periodontal sob influência de cimentos à base de hidróxido de cálcio, óxido de zinco e eugenol e resina, constataram que os materiais com hidróxido de cálcio resultaram inicialmente em uma resposta mais favorável aos tecidos periapicais.

Sealapex tem mostrado induzir apenas uma resposta inflamatória suave quando entra em contato com os tecidos periapicais(Gomes-filho et al. 2008, Holland R et al. 1985, Tagger M et al. 1988).

Figueiredo et al.(2001), avaliaram a resposta inflamatória de quatro cimentos endodônticos injetados na mucosa oral de coelhos. Os cimentos utilizado foram: N-Rickert, AH-26, Fillcanal e Sealer 26. Concluíram que

todos os cimentos proporcionaram algum tipo de inflamação. O cimento mais irritante foi o Fillcanal, seguido pelo N-Rickert e AH-26. Sealer 26 induziu uma inflamação suave. Dessa forma, o cimento à base de hidróxido de cálcio teve maior capacidade de cura que os outros cimentos.

Brunini(2001) avaliou as reações do tecido conjuntivo subcutâneo de ratos à inoculação dos cimentos endodônticos Endomethasone, AH Plus e Sealer 26 empregando teste edemogênico em períodos de 1,3 e 6 horas. Os resultados indicaram que houve exsudação plasmática frente a todos os cimentos obturadores e que o cimento Sealer 26 mostrou-se o mais irritante para todos os períodos experimentais.

Em 2003, Nassri, Lia e Bombana analisaram a compatibilidade biológica dos cimentos Sealapex e Apexit. A reação inflamatória tardia foi analisada com a implantação de tubos de polietileno preenchidos com os cimentos no tecido subcutâneo de ratos. Os tempos experimentais para o sacrifício e remoção das amostras de tecido dos animais foram 7, 21 e 45 dias. Os cortes histológicos corados em HE possibilitaram observar intensa atividade macrofágica com os dois cimentos, sendo que o Apexit mostrou reação tecidual mais agressiva e que o Sealapex mostrou-se superior com relação à evolução da reparação tecidual.

Óxido de zinco e eugenol

Procosol, endomethasone, N2, Kerr pulp canal sealer, N-Rickert, Fill Canal

Essa categoria é basicamente cimentos a base de óxido de zinco e eugenol modificados para uso endodôntico. O líquido é o eugenol, enquanto o pó é formado por óxido de zinco peneirado bem fino, para permitir o escoamento do cimento.

Bombana(1981) estudou a reação do tecido conjuntivo de ratos frente à presença do cimento N-Rickert, com base de óxido de zinco e eugenol em sua composição, dentro e fora de tubos de polietileno implantados subcutaneamente. Os tempos experimentais foram 24 horas, 07, 14 e 28 dias, nos quais foram realizados exames histológicos cujas lâminas permitiram concluir que o cimento foi bem tolerado pelo tecido

conjuntivo e que a reparação se deu mais rapidamente quando o mesmo não estava em contato direto com o tecido.

No estudo de Serene et al.(1988), observou-se que este tipo de cimento ativava o sistema complemento e então, a resposta inflamatória.

O óxido de zinco é um agente antimicrobiano (Sunzel et al. 1990), e tem mostrado fornecer citoproteção às células teciduais. A adição do zinco claramente reduz a toxicidade causada pelo breu e resinas ácidas proporcionalmente à concentração de zinco (Sunzel et al. 1997).

Em 1992, Pertot et al. avaliaram in vivo a biocompatibilidade de dois cimentos endodônticos à base de óxido de zinco e eugenol. Os cimentos das marcas comerciais Sealite e Pulp Canal Sealer foram implantados através de tubos de silicone na mandíbula de coelhos e avaliados após 4 e 12 semanas. Após análise, foi concluído que ambos os cimentos testados apresentaram resultados similares, com boa biocompatibilidade e que as reações observadas após 12 semanas foram melhores que às apresentadas em 4 semanas. Ambos os cimentos podem ser utilizados indiferentemente na prática endodôntica.

A toxicidade do eugenol foi demonstrada por Araki et al.(1993, 1994),que encontrou que o cimento Canals(Syowa Yakuin Kako Ltd., Tokyo, Japan), que usa o eugenol como líquido foi significativamente mais tóxico em células permanentes L929 e em fibroblastos primatas do ligamento periodontal humano do que comparado ao cimento Canals N(SyowaYakuin Kako Ltd.,Tokyo, Japan), que utiliza o mesmo pó, porém ácidos gordurosos substituindo o eugenol.

Sabe-se que o paraformaldeído, encontrado no cimento Endomethasone,pode causar reações alérgicas e necrose, quando em contato com ossos e tecidos(Di Felice e Lombard 1998), assim como efeitos neurotóxicos como anestesia e parestesia (Serper et al.1998)

Guigand et al.(1999) observou que esses cimentos eram altamente citotóxicos em culturas de fibroblastos. Esta propriedade é principalmente atribuída ao eugenol. No entanto, os cimentos a base de óxido de zinco e eugenol permitem a adição de vários outros componentes, que também podem contribuir para a citotoxicidade. Breu ou bálsamo do Canadá são adicionados para melhorar a adesão do cimento à

dentina, paraformaldeído para efeitos antimicrobianos e mumificantes, germicidas para ação antisséptica e corticosteroide para supressão da inflamação.

Segundo um estudo in vitro de Huang et al.(2002) em células do ligamento periodontal de humanos e células V79 permanentes, o N2, um cimento endodôntico à base de óxido de zinco e eugenol, foi significativamente mais citotóxico que o Endomethasone, Canals, Sealapex, AH 26 e AH Plus. Nesse experimento a ordem decrescente de citotoxicidade foi N2, Endomethasone, AH 26, AH Plus, Canals e Sealapex.

Schwarze, Leyhausen, Geurtsen (2002) pesquisaram in vitro a citotoxicidade de diversos cimentos endodônticos no período de 1 hora. Os cimentos escolhidos foram Apexit, Roekoseal, AH Plus, Ketac Endo e endomethasone. Para tanto, raízes de dentes humanos extraídos foram obturadas através da técnica de condensação lateral e colocadas em contato com fibroblastos originados de ligamentos periodontais. Todos os cimentos mostraram-se citotóxicos nesse período, mas apenas o Endomethasone alterou o metabolismo das células.

Kaplan et al. 2003, encontraram em seus estudos que o cimento endodôntico procosol gerou maior inflamação em tecidos subcutâneos de ratos do que os cimentos Sealapex(hidróxido de cálcio),endomethasone(óxido de zinco e eugenol) e AH26(resinoso).

O eugenol possui características irritantes aos tecidos periapicais, porém quando misturado ao pó, sobra pouco eugenol livre, que será neutralizado com o tempo. Procosol teve reação mais forte aos tecidos que o Endomethasone. Isso pode se atribuir á presença de dexametasona e hidrocortisona (Kaplan et al., 2003).

Por muito tempo foi comum a adição de formaldeído em alguns cimentos endodônticos como endomethasone (Septodont,Saint- Maur, France)e N2(Indrag-Agsa, Losone,Switzerland).O formaldeído aumenta a toxicidade do eugenol e impede ou inibe o processo de cura.

Cimentos Resinosos

Ah 26, Ah plus, Epiphany, Real Seal

Muitos dos novos cimentos no mercado são polímeros. Eles incluem cimentos com epóxi-resina como AH26 e AH Plus(DeTrey Dentsply, Konstanz, Germany), metacrilatos como o polihidroximetacrilato (Hydron, NPD Dental Systems Inc., New Brunswick, NJ,USA), cimentos a base de polivinil (Diaket-A, ESPE-Premier, Norristown, PA, USA) e polidimetilsiloxano (Roeko-Seal, Langenau, Germany).

Como a maioria dos cimentos resinosos, o cimento AH26 é bastante tóxico quando prontamente preparado (Sp/ngberg 1969b, Pascon et al. 1991). A toxicidade do AH26 é atribuída pela liberação de uma pequena quantidade de formaldeído como resultado de reações químicas do cimento. No entanto, essa quantia liberada de formaldeído é milhares de vezes menor do que a liberada por cimentos endodônticos convencionais como o N2(Sp/ngberg et al.1993), mas significativamente maior que a liberada pelo AH PLUS (Sp/ngberg et al.1993, Cohen et al.1998, Leonardo et al.1999a).

O cimento endodôntico AH Plus vem da evolução do cimento AH 26, do qual foi retirado de sua composição a hexametilenotetramina, o que transformaria o AH Plus em um cimento livre de formaldeído. Segundo o fabricante, ele usa outro tipo de amina e uma reação de presa baseada na reação térmica adicional epóxica-amina(Koulaouzidou et al., 1998), apesar disso, baixos níveis de liberação de formaldeído também puderam ser constatados com o AH Plus, provavelmente devido à reação da resina epóxica com as aminas para iniciar a presa do cimento (Cohen et al., 2000), nos experimentos desenvolvidos em culturas de células. Isto poderia explicar porque o AH Plus que apresenta mínima liberação de formaldeído, mas contém resina epóxica, ainda apresenta toxicidade(Cohen et al., 2000; Jukic et al., 2000).

Azar et al. (2000) demonstrou efeitos citotóxicos do AH 26 em fibroblastos por uma semana, seguido de uma substancial redução na citotoxicidade. A citotoxicidade do AH Plus foi confinada às primeiras 4 horas após a mistura. AH Plus e AH 26 já foram classificados como altamente, moderado e com baixa taxa de toxicidade em vários estudos e testes(Klaiber et al. 1981, Meryon & Brook 1990,Vajrabhaya et al. 1997,Geurtsen et al.1998, Koulaouzidou et al. 1998,Telli et al.1999, Cohen et al.2000).

Segundo Huang et al(2002), AH Plus apresentou menor potencial citotóxico comparado ao AH 26. Farhad et al (2011) observaram que o cimento endodôntico Epiphany induziu menor resposta inflamatória em tecido subcutâneo de ratos do que os cimentos AH plus e Grossman, sendo que este último teve a maior resposta inflamatória.

Eldeniz et al.(2007) avaliaram a citotoxicidade de cimentos resinosos, de hidróxido de cálcio e silicone em fibroblastos derivados de gengiva humana e linhas de células L929. Os cimentos testados nesse estudo foram RC Sealer , Epiphany, EndoREZ, GuttaFlow e Acroseal, AH Plus, RoekoSeal e Apexit. Os cimentos resinosos Epiphany e EndoREZ e os à base de hidróxido de cálcio (Apexit e Acroseal) foram significativamente mais citotóxico do que outros cimentos ($P < 0,05$). No entanto, as células L929 foram mais sensíveis ao Apexit e EndoREZ do que as células FGH. RCSealer mostrou citotoxicidade leve a HGF em ambos os períodos de definição. AH Plus não exerceu qualquer efeito citotóxico sobre HGF. RoekoSeal e GuttaFlow também demonstraram citotoxicidade moderada. GuttaFlow foi ligeiramente mais citotóxica para ambas as culturas.

Onay, Ungor e Ozdemir (2007) avaliaram in vivo a biocompatibilidade do Epiphany em tecido conjuntivo de 36 ratos Wistar. A metodologia empregada foram tubos de teflon preenchidos com os cimentos no dorso dos animais. O grupo controle foi feito com tubos vazios e os experimentais foram 1, 4 e 8 semanas para posterior estudo histológico. Os tempos, de acordo com os resultados, não mostraram diferenças significativa e o pico da intensidade inflamatória foi maior no período de 4 semanas , reduzindo continuamente com o passar do tempo. Os autores concluíram que o material testado é biocompatível.

Merdad et al. (2007) estudaram a citotoxicidade dos sistemas de obturação Epiphany e da guta-percha com AH Plus. O método empregado foi o contato direto com cultura de células de discos de resilon e guta-percha e com os cimentos em questão. Os discos foram colocados em contato direto com células HeLa e incubados por 2 horas. A análise dos resultados mensurados de acordo com os halos de inibição permitiu aos autores concluir que ambos os sistemas apresentaram graus de citotoxicidade semelhantes.

Ainda que sejam, nos dias de hoje, os mais utilizados em todo mundo, observou-se que os cimentos resinosos, quando em contato com o tecido do rato, mostraram-se severamente irritantes durante os

experimentos , apesar de inúmeros estudos de biocompatibilidade acerca deles (Merdad, 2007; Miletic, 2005; Onay, 2007; Schwarze, 2002) foi possível observar clinicamente e também nos resultados que seu comportamento não foi bem tolerado pelos animais.

Segundo Kim et al.(2009) há 4 gerações de cimentos endodônticos resinosos à base de metacrilato utilizadas do mercado. Três delas foram introduzidas simultaneamente à popularização ao conceito de adesão entre cimento, material obturador e as paredes do canal radicular. A primeira geração desse tipo de cimento foi introduzida ao redor de 1970. Porém, o entusiasmo diminuiu devidos aos pobres resultados físicos, biológicos e características clínicas. Com o avanço da tecnologia adesiva trazida pela dentística, resinas à base de metacrilato foram reinseridas no começo do século XXI. Três gerações diferentes de cimentos resinosos à base de metacrilato surgiram no mercado. Embora alguns estudos in vitro mostrem melhor selamento, biocompatibilidade e facilidade de remoção que outros cimentos convencionais, o principal objetivo de monobloco formado entre as paredes do canal, o cimento endodôntico e o material obturador ainda é o maior desafio.

Karapinar-Kazandağ et al. (2011) avaliaram espécimes cilíndricos de AH Plus (Dentsply De Trey GmbH, Konstanz, Alemanha), RoekoSeal (Coltène Whaledent, Langenau, Alemanha), EndoREZ (Ultradent Products Inc., South Jordan, UT, EUA), Epiphany (Pentron Clinical Technologies, LLCC, Wallingford , CT, EUA) e Activ GP (Brasseller Inc., EUA, Savannah, GA, EUA) sobre células L929 e células pulpares humanas. No primeiro dia, Activ GP, um cimento à base de ionômero de vidro, foi significativamente o mais citotóxico de todos os cimentos. Entre 4 a 7 dias, Activ GP e o cimento Epiphany foram mais citotóxicos que os outros três cimentos. Epiphany tornou-se o mais tóxico com o tempo de exposição às células. Mínima toxicidade foi observada com os cimentos RoekoSeal, AH Plus e EndoREZ.

Novos cimentos endodônticos:

MTA

O trióxido agregado mineral (MTA) tem sido intensamente estudado nos últimos anos. É um material indicado para ser utilizado em perfurações patológicas ou iatrogênicas (Torabinejad M et al. 1993, Lee SJ et al. 1993). Estudos têm mostrado que o MTA promove favoráveis reações teciduais caracterizadas por ausência de inflamações severas, presença de cápsula fibrosa e indução de reparação óssea mineralizada (Pitt Ford TR et al. 1995, Bernabe PF et al. 2005).

No entanto, apesar das características favoráveis, o MTA não exibe características físicas necessárias para ser utilizada como cimento endodôntico, devido ao seu tempo de trabalho, tempo de presa e difícil manipulação (Grossman 1988).

Um cimento endodôntico à base de MTA (Angelus; Londrina, Paraná, Brasil) foi recentemente introduzido no mercado. É um cimento pasta-pasta em que a composição comercial ainda é secreta. De acordo com o fabricante, ele tem como características físicas: tempo de trabalho de 35 minutos; capacidade de escoamento, 27,66mm; tempo de presa de 130 minutos; densidade óptica, 77%; solubilidade, 0,1% e de fácil manipulação.

Gomes-filho et al (2011) avaliaram a resposta inflamatória do tecido subcutâneo de ratos comparando MTA Fillapex com Sealapex e Angellus MTA. Todas as amostras geraram reações inflamatórias moderadas após 7 dias. Os autores concluíram que o cimento endodôntico MTA Fillapex possui alta biocompatibilidade e estimula a mineralização.

Zmener et al. (2012) avaliaram a resposta inflamatória em ratos do cimento endodôntico MTA Fillapex e Grossman, um cimento à base de óxido de zinco e eugenol. Fillapex mostrou severa reação inflamatória nos três períodos observados (10, 30 e 90 dias). Grossman mostrou características similares após 10 e 30 dias, mas diminuiu sensivelmente após 90 dias. Não houve diferença estatística entre os cimentos após 10 e 30 dias, mas sim após 90 dias. Concluíram que ambos os cimentos possuíam remanescentes tóxicos para os tecidos subcutâneos de ratos após 90 dias.

Silva et al. 2013 avaliaram, seguindo as normas ISO, a citotoxicidade, radiopacidade, PH e o escoamento dos cimentos endodônticos MTA Fillapex e AH Plus. Em todos os períodos testados, o MTA Fillapex foi mais citotóxico que o AH Plus e apresentou melhores características físico-químicas.

Ionômero de vidro

Koch e Brave (2006) afirmaram que o ionômero de vidro apresentava biocompatibilidade maior, além de outras propriedades físicas superiores à de outros materiais empregados na obturação endodôntica. Seus relatos iniciam-se com base na aplicabilidade dos cimentos ionoméricos na área da dentística restauradora, afirmando sua capacidade de manter-se adesivo mesmo em meio úmido por conta de suas reações iônicas. Os mesmos também afirmaram como sendo positiva a propriedade de não ser reabsorvível desses cimentos. Tal propriedade, segundo os autores, faz com que os cimentos com essa base seja comumente utilizados na área da Medicina, especialmente em cirurgias ortopédicas.

O Activ GP foi o primeiro cimento com base ionomérica a ser lançado desde o Ketac Endo, o qual havia sido diversas vezes rejeitado devido à sua pouca capacidade adesiva. Tais propriedades foram positivamente afirmadas por Fisher, Berzins e Bahcall, em 2007, com relação ao Activ GP. No estudo de Douglas(2008), o cimento de ionômero de vidro mostrou-se homogêneo e regular em todos os tempos experimentais mesmo tendo um comportamento inferior ao RoekoSeal e ao Biosealer. Tendo em vista que os cimentos ionoméricos são amplamente aplicados na Dentística Restauradora e Odontopediatria, esperava-se desse cimento bons resultados de biocompatibilidade, no entanto, trata-se de um material novo, que ainda carece de estudos científicos que demonstrem sua eficácia.

Silicones

Os cimentos à base de silicones também são novidades nas últimas décadas e foram lançados também observando a nova gama de materiais obturadores como alternativa aos tradicionais cimentos com base em óxido de zinco e eugenol, conforme afirmaram Bouillaguet et al. (2004, 2006), Lodiene et al. (2007) e Schwarze, Leyhausen e Geurtsen (2002).

Na pesquisa de Douglas (2008), RoekoSeal mostrou ser o mais homogêneo e regular dentre os cimentos testados(Activ GP, Biosealer, RealSeal e AH Plus). Além disso, sua atividade foi considerada discreta do ponto

de vista de absorvência do Azul de Evans. Na fase experimental, ele foi o material que apresentava também clinicamente situações de aparente “inocuidade” junto ao tecido.

Para diversos autores, os cimentos com base em silicone, mostraram-se menos citotóxicos quando comparados aos cimentos de outras bases (Lodiene et al.; Eldeniz et al.,2007; Schwarze, Leyhausen e Geurtsen, 2002).

Fitoterápicos

Outra substância que pode ser uma alternativa para o tratamento endodôntico e altamente estudada no momento é a copaíba, conforme afirmam Silva, Almeida e Souza (2004). Os óleos de copaíba estudados por Veiga Jr et al.(2001) eram todos conseguidos facilmente em mercados da região amazônica. Os autores comentaram que a Copaíba realmente tem ação anti-inflamatória. Em 2006 foi publicado o estudo de Garrido et al., sobre a biocompatibilidade de um cimento experimental à base de um fitoterápico amazônico, óleo-resina de copaíba. Na ocasião o cimento foi chamado de Cop Endo, mais tarde distribuído como BioSealer e que ainda está em processo de aprovação do nome pelo fabricante. Durante os experimentos notou-se rápido tempo de presa deste material, mesmo no ambiente úmido (tecido), e por meio dos resultados obtidos, observou-se que por ter apresentado irritabilidade moderada nos dois primeiros tempos experimentais e discreta no último, é possível acreditar, como em outros estudos fitoterápicos, especialmente a copaíba, podem ser uma boa alternativa para a obturação endodôntica

Discussão

A compatibilidade biológica é requisito primordial para os materiais obturadores, independente de sua composição. Substâncias demasiadamente irritantes para os tecidos periapicais podem causar intensa inflamação, e consequente necrose tecidual nesta área, reações que podem comprometer desde o pós-operatório do paciente até mesmo o sucesso da terapia endodôntica (Bunczak-Reeh;Hargreaves,1998;Coehn et al.,2000)

A fim de minimizar a ocorrência de efeitos secundários locais ou sistêmicos, a biocompatibilidade de todos os materiais endodônticos deve ser investigada por vários testes in vivo e in vitro antes da aplicação clínica. A bateria de ensaios in vitro inclui determinações de mutagenicidade, citotoxicidade, e efeitos antibacterianos. Vários relatórios demonstraram que o paraformaldeído contido nos cimentos de ZnO-eugenol em particular, tais como Endomethasone e N2, são antibacteriano. Por outro lado, verificou-se que os materiais endodônticos com atividade antimicrobiana forte são frequentemente mutagênicos, ou seja, principalmente aqueles que libertam formaldeído. Testes de cultura de células mostram claramente citocompatibilidade significativamente diferente nos diversos tipos de cimentos. Em geral, o formaldeído dos cimentos de ZnO-eugenol são classificados como de alta / extremamente citotóxica, enquanto que a maioria de Ca (OH) 2 com base em cimentos são classificados como possuindo boas ou excelentes propriedades cito compatíveis . Estes resultados foram confirmados por vários estudos histológicos in vivo. Segundo Geurtsen (1997) cimentos endodônticos com biocompatibilidade inferior, como os liberadores de formaldeído , não devem mais ser aplicados na prática, pois existem alternativas mais seguras.

Resultados de estudos in vitro e estudos in vivo indicam claramente que alguns cimentos podem causar efeitos locais e sistêmicos adversos. Embora ocasionalmente dados contraditórios foram relatados a partir de vários autores, pode-se concluir que os cimentos de óxido de zinco e eugenol possuem alta citotoxicidade e é altamente irritante aos tecido periapicais. No entanto, a maioria dos cimentos à base de hidróxido de cálcio mostraram-se altamente biocompatíveis. Efeitos genotóxicos foram observados em cimentos com liberação de paraformaldeído ou substâncias mutagênicas, tais como bisfenol-A-diglicidil-éter, ou seus derivados. Não se pode excluir que esses materiais podem representar um risco sistêmico devido ao

formaldeído ser rapidamente distribuído sistemicamente após a sua aplicação na cavidade pulpar. Além disso, um número crescente de casos de aspergilose do seio maxilar, foram observados com cimentos à base de zinco (Geurtsen 2001).

Os trabalhos de Bernáth e Szabó de 2003, em macacos, sugerem que as diferentes composições dos cimentos endodônticos iniciam diferentes reações inflamatórias no tecido. Seus resultados mostraram que o Endomethasone gerou uma reação granulomatosa ao redor de suas partículas, o AH26 foi envolvido por macrófagos, enquanto os cimentos Apexit e Grossman apresentaram um infiltrado de linfócitos e plasmócitos.

Bouillaguet et al. (2004) estudaram a citotoxicidade dos cimentos Pulp Canal Sealer, TopSeal, RoekoSeal e EndoRez. Para tanto, foram confeccionados seis discos iguais de 1x 10mm de cada cimento os quais foram colocados em contato direto com culturas de células de fibroblastos durante três tempos experimentais: 24, 48 horas e 1 semana. Os resultados mostraram diferenças significativas entre os quatro cimentos, as quais aumentaram também de acordo com o tempo. Os pesquisadores concluíram que o RoekoSeal, um cimento à base de silicone, foi o material menos citotóxico dentre os cimentos testados.

Miletic et al. (2005) estudaram in vitro culturas de células de fibroblastos a citotoxicidade dos cimentos RoekoSeal e AH Plus. Os tempos experimentais foram 1, 24, 48 horas e 7 dias com cinco dias de incubação. Depois disso o número de células viáveis foi contado eletronicamente. O cimento AH Plus mostrou-se significativamente mais citotóxico em todos os períodos quando comparado ao RoekoSeal.

Key, Rahemtulla e Eleazer (2006) compararam a citotoxicidade dos cimentos Resilon/Epiphany, Gutapercha/Cimento de Grossman e Thermaseal/Sealapex usando fibroblastos provenientes da gengiva humana. Os tempos experimentais foram 1 e 24 horas e os fibroblastos foram corados com Azul de Trypan para observar o número de células não viáveis. Com relação aos cones, o Resilon mostrou-se semelhante à Gutapercha e o Epiphany menos citotóxico que o Cimento de Grossman em ambos os períodos. Por outro lado, o Epiphany foi mais citotóxico que o Sealapex no período de 1 hora, porém menos citotóxico no período de 24 horas.

Bouillaguet et al. (2006) pesquisaram a citotoxicidade de discos dos cimentos AH Plus, Epiphany e GuttaFlow em contato com culturas de células em dois tempos experimentais, 24 e 72 horas. Os resultados mostraram que todos os materiais têm poder citotóxico e este aumenta conforme o tempo. Além disso, o GuttaFlow mostrou-se menos citotóxico que os outros dois no período de 72 horas. Os pesquisadores concluíram que necessário desenvolver novos materiais que tenham melhores propriedades adesivas e biocompatíveis.

Souza et al. (2006) avaliaram in vivo a biocompatibilidade dos cimentos AH Plus, EndoRez e Epiphany. Para tanto, 30 porcos linhagem guinea receberam implantes dos materiais testados na região de sínfese. Os tempos analisados foram 4 e 12 semanas. Após esses períodos, os animais foram sacrificados e a reação inflamatória analisada histologicamente. Os resultados mostraram reação severa em ambos os períodos para o EndoRez, já no grupo AH Plus, a reação decresceu de severa para moderada nos diferentes períodos, enquanto o grupo Epiphany não apresentou qualquer reação inflamatória, além de demonstrar formação óssea. Assim, os autores concluíram que o Epiphany mostrou-se o melhor material dentre os testados.

Garrido et al. (2006) publicaram estudo in vivo avaliando a biocompatibilidade de alguns cimentos endodônticos após obturarem dentes de cães com Endofill, Sealer 26, AH Plus e Cop Endo. Em tempos experimentais de 21,45 e 90 dias, os animais eram sacrificados e análises histológicas qualitativas/quantitativas em lamínas coradas com HE. Os resultados mostraram melhor padrão de tolerância tecidual apical com cimentos Cop Endo e AH Plus.

Susini et al. (2006) estudaram a citotoxicidade dos sistemas Epiphany, RoekoSeal e Sealite lançando mão de 30 dentes que foram seccionados na junção cimento-esmalte, esterilizados e em seguida, instrumentados e obturados com condensação lateral. Após mantidos incubados a 37 graus até a presa final de cada cimento, os ápices das raízes foram colocado em contato com 1 ml de meio de cultura MEM nos tempos experimentais 1, 2, 7 e 30 dias, sendo que o meio de cultura era diariamente renovado. Passadas 24 horas do contato entre o meio e as raízes, a citotoxicidade era avaliada pelo método do contato de fibroblastos de ratos. Não houve diferença estatística significativa entre os cimentos nos períodos de 7 e 30 dias. O Epiphany mostrou-se o material menos citotóxicos no período de 1 e 2 dias.

Lodiene et al., em 2007 objetivaram comparar a toxicidade de cimentos endodônticos de diferentes bases: resina de metacrilatos, resina epóxica e silicones. Os cimentos escolhidos foram o AH Plus, EndoRez, RoekoSeal e Epiphany, os quais foram preparados e colocados em contato direto com fibroblastos de ratos. Os resultados mostraram o cimento à base de resina de metacrilatos (Epiphany) severamente tóxico, enquanto mostraram ausência de toxicidade frente aos cimentos RoekoSeal e EndoRez. O AH Plus manteve-se com toxicidade intermediária frente aos demais cimentos.

Eldeniz et al. (2007) estudaram os efeitos tóxicos dos cimentos endodônticos RC Sealer, Epiphany, EndoRez, GuttaFlow, Acroseal, AH Plus, RoekoSeal e Apexit. A metodologia empregada utilizou cultura de células de fibroblastos de gengiva humana e uma linha de fibroblastos de ratos. Foram confeccionados cilindros de 4,4x 3mm de cada cimento mantidos em Placas de Petri em meio úmido com os meios de cultura a 37 graus por 7 dias. Posteriormente, por meio de microscopia, os halos foram observados e os seguintes resultados obtidos: os cimentos resinosos Epiphany e EndoRez, além daqueles com base em hidróxido de cálcio, Apexit e Acroseal mostraram-se significativamente menos citotóxicos que os demais cimentos em ambos os meios de cultura. Os fibroblastos de ratos foram mais sensíveis diante dos cimentos Apexit e EndoRez. O RC Sealer e o AH Plus mostraram-se moderados diante das células humanas, além deste último parecer induzir a formação celular. O GuttaFlow foi o menos citotóxico dentre as substâncias testadas e os autores concluíram que a toxicidade pode variar de acordo com o meio de cultura utilizado, mas que o RC Sealer e o GuttaFlow são os cimentos menos citotóxicos dentre os estudados.

O Activ GP foi o primeiro cimento com base ionomérica a ser lançado desde o Ketac Endo, o qual havia sido diversas vezes rejeitado devido à sua pouca capacidade adesiva. Tais propriedades foram positivamente afirmadas por Fisher, Berzins e Bahcall, em 2007, com relação ao Activ GP. O cimento de ionômero de vidro mostrou-se homogêneo e regular em todos os tempos experimentais mesmo tendo um comportamento inferior ao RoekoSeal e ao Biosealer. Tendo em vista que os cimentos ionoméricos são amplamente aplicados na Dentística Restauradora e Odontopediatria, esperava-se desse cimento bons resultados de biocompatibilidade, no entanto, trata-se de um material novo, que ainda carece de estudos científicos que demonstrem sua eficácia.

Douglas(2008) avaliou in vivo, por um período de 24 horas a resposta tecidual inflamatória subcutânea em ratos de cimentos endodônticos com diferentes bases: RoekoSeal (Silicone), Activ GP (Ionômero de vidro), Real Seal (resina metacrilato), AH Plus (Resina epóxica). A resposta inflamatória foi observada pelo teste edemogênico nos tempos de 6, 12 e 24 horas. Concluiu-se que o cimento RoekoSeal demonstrou o menor grau de irritabilidade no tempo experimental de 6 horas; os cimento Real Seal e AH Plus apresentaram resposta inflamatória mais intensa no período experimental de 6 horas; e que o índice de irritabilidade nas primeiras 6 horas é significativamente superior quando comparado ao período de 24 horas, independente do material testado.

Referências

1. Bahcall JK, Olsen FK. Clinically enhancing the connection between endodontic and restorative treatment for better case prognosis Dent Today. 2007, vol.26, No.1, p 103, 115.
2. Bernabé PF, Holland R, Morandi R, de Souza V, Nery MJ, Otoboni Filho JA, Dezan Junior E, Gomes-Filho JE. Comparative study of MTA and other materials in retrofilling of pulpless dogs' teeth. Braz dent J. 2005,vol. 16, No. 2, p 149-155.
3. Bernáth M, Szabó J. Tissue reaction initiated by different sealers. International Endodontic Journal 2003, vol. 36, p 256-261.
4. Branstetter J, Fraunhofer JA. The physical properties and sealing action of endodontic sealer cements: a review of literature. Journal of endodontics 1982, Vol. 8, No. 7, p 312-316.
5. Dow PR, Ingle JI. Isotope determination of root canal failure. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1955, Volume 8, issue 10, p. 1100-1104

6. Eldeniz AU, Mustafa K, Orstavik D, Dahl JE. Cytotoxicity of new resin-, calcium hydroxide- and silicone-based root canal sealers on fibroblasts derived from human gingiva and L929 cell lines. *International Endodontic Journal* 2007, Vol. 40, No. 5, p 329-327.
7. Farhad Ali R, Hasheminia S, Hazavi S, Feizi M. Histopathologic evaluation of subcutaneous tissue response to three endodontic sealers in rats. *Journal of Oral Science* 2011, vol. 53, No. 1, p 15-21.
8. Figueiredo JA, Pesce HF, Gioso MA, Figueiredo MA. The histological effects of four endodontic sealers implanted in the oral mucosa: submucous injection versus implant in polyethylene tubes. *International Endodontic Journal* 2001, vol.34, No 5, p 377-385.
9. Gomes-Filho JE, Lodi CS, Cintra LTA, Nery MJ, Filho JAO, Jr ED, Bernabé PFE. Rat tissue reaction to MTA Fillapex. *Dental Traumatology* 2011; 10.1111/j.1600-9657.2011.01096.x
10. Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 2. Root canal-filling materials. *International Endodontic Journal* 2003, vol.36, p 147-160.
11. Huang FM, Tai KW, Chou MY, Chang YC. Cytotoxicity of resin, zinc oxide-eugenol, and calcium hydroxide-based root canal sealers on human periodontal ligament cells and permanent V79 cells. *International Endodontic Journal* 2002,vol. 35, p 155-158.
12. Kaplan AE, Ormaechea MF, Picca M, Canzobre MC, Ubios AM. Rheological properties and biocompatibility of endodontic sealers. *International Endodontic Journal* 2003, vol.36, p 527-532
13. Key JE, Rahemtulla FG, Eleazer PD. Cytotoxicity of a new root canal filling material on human gingival fibroblasts. *J Endod.* 2006, vol. 32, No. 8, p 756-758
14. Koch K, Brave D. A new endodontic obturation technique. *Dent Today* 2006 vol.25, No.5, p 104-107.
15. Leonardo MR, Silva LA, Utrilla LS, Assed S, Ether SS. Calcium hydroxide root canal sealers: histopathologic evaluation of apical and periapical repair after endodontic treatment. *J Endod.* 1997, vol.23, No.7, p 428-432.

16. Lodiene G, Morisbak E, Bruzell E, Orstavik D. Toxicity evaluation of root canal sealers in vitro. *International Endodontic Journal* 2008, vol.41, No.1, p 72-77.
17. Merdad K, Pascon AE, Kulkarni G, Santerre P, Friedman S. Short-term cytotoxicity assessment of components of the epihany resin-percha obturating system by indirect and direct contact Millipore filter assays . *J Endod.* 2007, vol. 33, No.1, p 24-27.
18. Miletić I, Devčić N, Anić I, Borčić J, Karlović Z, Osmak M. The cytotoxicity of RoekoSeal and AH plus compared during different setting periods. *J Endod.* 2005,vol.;31, No.4, p 307-309.
19. Silva EJ, Rosa TP, Herrera DR, Jacinto RC, Gomes BP, Zaia AA.Evaluation of Cytotoxicity and Physicochemical Properties of Calcium Silicate-based Endodontic Sealer MTA Fillapex. *J Endod.* 2013,vol.39, No.2, p 274-277
20. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod.* 1993 vol.19, No.12, p 591-595.