

Kallyne Emilaine Silva de Queiroz Azevedo

**CIMENTO BIOCERÂMICO REPARADOR: E SUAS PROPRIEDADES NA
ENDODONTIA**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2017

Kallyne Emilaine Silva de Queiroz Azevedo

**CIMENTO BIOCERÂMICO REPARADOR: E SUAS PROPRIEDADES NA
ENDODONTIA**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2017

Kallyne Emilaine Silva de Queiroz Azevedo

**CIMENTO BIOCERÂMICO REPARADOR: E SUAS PROPRIEDADES NA
ENDODONTIA**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Medicina Dentária.

Kallyne Emilaine Silva de Queiroz Azevedo

RESUMO

O EndoSequence Root Repair Material® (ERRM®) surgiu devido às limitações de uso, tempo de presa e potencial de descoloração evidentes no material conhecido como Agregado Trióxido Mineral® (MTA®), até então tido como primeira escolha no mercado dos cimentos reparadores endodônticos. Para avaliar a eficácia deste novo material, foram realizados estudos comparativos das diversas características referentes a ambos materiais. O objetivo desta revisão bibliográfica foi conhecer as propriedades químicas, físicas e biológicas do produto supracitado, qualificando o mesmo como um material alternativo promissor na endodontia clínica atual.

Palavra passe: EndoSequence Root Repair Material.

ABSTRACT

EndoSequence Root Repair Material® (ERRM®) has emerged due to the limitations of use, prey time and potential decolorization evident in material known as Aggregate Trioxide Mineral® (MTA®), until then the first choice in the market for endodontic repairers. In order to evaluate the efficacy of this new material, comparative studies of the different characteristics of both materials were carried out. The objective of this bibliographic review was to know the chemical, physical and biological properties of the aforementioned product, qualifying it as a promising alternative material in the current clinical endodontics.

Keyword: EndoSequence Root Repair Material.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter iluminado e conduzido o caminho durante meu percurso.

À minha orientadora, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas correções e incentivos.

Minha eterna gratidão aos meus pais, que sonharam junto comigo e fizeram acontecer este sonho. Obrigada por terem acreditado em mim e por me terem apoiado nas minhas decisões.

Meu muito obrigada de coração ao meu marido e filhos pelo constante apoio, motivação e por compreender a importância desta conquista e aceitar a minha ausência quando necessário.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	V
I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJETIVO	3
III. MATERIAL E MÉTODO	3
IV. DESENVOLVIMENTO	4
1. O EndoSequence Root Repair Material®	4
2. Estudos publicados sobre ERRM®	5
2.1 Citotoxicidade e Biocompatibilidade.....	5
2.2 Potencial de Bioatividade	5
2.3 Atividade antimicrobiana e pH	6
2.4 Estabilidade de cor	6
2.5 Tempo de endurecimento.....	6
2.6 Força de Compressão	6
2.7 Estudos <i>in vivo</i>	7
V. DISCUSSÃO	8
3.1 Citotoxicidade e Biocompatibilidade.....	8
3.2 Potencial de Bioatividade	9
3.3 Atividade antimicrobiana e pH	9
3.4 Estabilidade de cor	10
3.5 Tempo de endurecimento.....	11
3.6 Força de Compressão	12
3.7 Estudos <i>in vivo</i>	12
VI. CONCLUSÃO	14
VII. BIBLIOGRAFIA	15

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ERRM[®] – EndoSequence Root Repair Material[®]

pH – Potencial Hidrogeniônico

MTA[®] – Agregado Trióxido Mineral[®]

MPa - MegaPascal

WMTA[®] – Agregado Trióxido Mineral Branco[®]

I. INTRODUÇÃO

Os materiais reparadores são muito utilizados na endodontia, nos casos de prognósticos desfavoráveis. As aplicações clínicas vão desde um tratamento de proteção pulpar, reabsorções internas, perfurações por iatrogenia, retro obturação em cirurgias endodônticas até ao selamento apical em casos de dentes com ápice aberto (Lovato e Sedgley, 2011).

Um material reparador ideal deve apresentar características como: capacidade de selamento, ser insolúvel aos fluídos bucais, não ser reabsorvível ao longo do tempo, promover adesão à dentina, ter estabilidade dimensional, ser radiopaco, de fácil manipulação, rápido tempo de presa, adequado tempo de trabalho e ser biocompatível (Torabinejad et al., 1995).

Desde seu aparecimento em 1993, o cimento de Agregado Trióxido Mineral[®] (MTA[®]) desenvolvido na Universidade Loma Linda - Califórnia, pelo Doutor Mahmoud Torabinejad, passou a ser a primeira escolha para as situações de reparações endodônticas. Desde então sofreu diversas melhorias na composição, porém ainda apresenta limitações quanto à manipulação do material e ao longo tempo de presa (Jafarnia et al., 2009; Kogan et al., 2006).

Os biocerâmicos hoje no âmbito da saúde oral, mais precisamente na endodontia estão representados através dos materiais reparadores. O fato de ter interação e resposta ao estímulo de tecidos vivos alcançou relevância para serem estudados como uma alternativa ao MTA[®] (Kakani et al., 2015; Debelian e Trope, 2016; Jitaru et al., 2016). A empresa norte americana Brasseler USA[®] lançou no mercado uma linha de produtos reparadores biocerâmicos com uma apresentação já pré-misturada, tempo de presa reduzido, tolerância na presença de fluídos e com propriedades biológicas semelhantes ao agregado trióxido mineral.

Estes cimentos nanoparticulados biocerâmicos possuem três apresentações: o EndoSequence Root Repair Material[®] Putty (ERRM[®] Putty), na forma densa; EndoSequence Root Repair Material[®] Paste (ERRM[®] Paste), que vem disposto em uma seringa por ter constituição fluída; e mais recente, EndoSequence Root Repair Material[®]

Fast Set Putty, também denso porém com tempo de presa diminuído para vinte minutos. A comercialização destes produtos na Europa se faz pela empresa suíça FKG Dentaire[®] com o nome comercial de TotalFill[®], e a empresa BUSA[®] possui as patentes americana e a europeia.

OBJETIVO: O objetivo deste trabalho foi de conceituar e evidenciar as propriedades químicas, físicas e biológicas promissoras do EERM[®] no âmbito endodôntico atual.

MATERIAL E MÉTODOS: Esta revisão bibliográfica teve como fonte artigos de informação científica devidamente publicados, baseados em dados oriundos do “Pubmed/Med-line”, “SciELO”, “B-on” e motor de busca “Google Acadêmico”. Foi utilizada como palavra chave “EndoSequence Root Repair Material”. Não foram definidos limites temporais. Foram selecionados apenas textos completos. Houve exclusão daqueles artigos que faziam referência ao cimento selador ao invés do cimento reparador.

IV. DESENVOLVIMENTO

1. O EndoSequence Root Repair Material®

Os biocerâmicos datam de 1894 com o início do seu uso na medicina, com o relato da possível substituição do osso pelo gesso ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$). Pela classificação de Larry Hench são quatro os tipos de materiais biocerâmicos baseados na interação com os tecidos: inertes, porosos, bioativos e reabsorvíveis (Bertran et al., 2000).

Durante o processo de hidratação, estes materiais produzem diferentes componentes como o hidróxido de cálcio, que depois se dissocia em íons de cálcio e hidroxila. Após esta reação, ocorre a indução de uma resposta regenerativa no corpo humano. Por desenvolver interação e estimular uma resposta aos tecidos vivos, instigou vários estudos para a evolução da própria composição química e ampliou as áreas de atuação. Assim, notou-se que possuem propriedades semelhantes às dos MTA®, todavia, acrescidas de tempo de endurecimento e manipulação mais rápida além de aplicação facilitada (Nasseh, 2012).

O EndoSequence® é um material livre de alumínio e composto de uma combinação de silicato de cálcio, fosfato de cálcio monobásico, óxido de zircônia, óxido de tântalo e agentes espessantes. De acordo com as informações do folheto disponibilizado pelo fabricante as apresentações comerciais possuem a mesma composição química, o que difere apenas é o tamanho das partículas.* **

A aplicação clínica apresenta vantagens devido às formulações comerciais já estarem disponíveis em mistura homogênea, dispensando dosagens e evitando falhas nas quantidades proporcionais. O ERRM® quando em forma densa está disposto num recipiente fechado a ser aplicado com o auxílio de qualquer instrumento que se assemelhe a uma espátula. A apresentação fluída deste produto, o ERRM® paste, é comercializado em uma seringa com pontas descartáveis, finas e flexíveis para possibilitar o acesso ao canal radicular.* **

*http://brasselerusadental.com/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/B_3238A_RRM-DFU.pdf

**<http://busadental.com/wp-content/uploads/sites/15/2015/05/IFU-0023-TotalFill-RRM-IFU-REV-A1.pdf>

Tal material exhibe propriedades como ser hidrofílico, possuir textura homogênea, ter boa estabilidade dimensional, ter alta radiopacidade, ter o pH de 12,8 que proporciona a atividade antimicrobiana, apresentar força de compressão entre 50 e 70 MPa (MegaPascal) e ter biocompatibilidade significativa. As indicações de uso clínico para o EndoSequence RRM[®] incluem proteção pulpar, pulpotomia, reparo de perfurações, apicoformação, apicogênese e obturação retrógrada.* **

2. Estudos publicados sobre ERRM

Até a presente data, a palavra passe “EndoSequence Root Repair Material” indicou por volta de sessenta publicações e parte expressiva das pesquisas corroboram com a afirmação deste cimento possuir propriedades similares ao MTA[®] (Kakani et al., 2015; Debelian e Trope, 2016; Jitaru et al., 2016).

A fim de melhor dispor a presente revisão bibliográfica, a mesma será apresentada em tópicos.

2.1 Citotoxicidade e Biocompatibilidade

A biocompatibilidade e a baixa citotoxicidade que este material apresenta são pré requisitos fundamentais para assegurar um bom prognóstico (Damas et al., 2011).

O comportamento biológico adequado de um material endodôntico é ser inerte e ser capaz de induzir a mineralização apical. É imprescindível reestabelecer condições biológicas favoráveis para o reparo dos tecidos remanescentes apicais e periapicais que sofreram injúrias pela patologia pulpar pregressa e pelo ato clínico (Ciasca et al., 2012).

2.2 Potencial de Bioatividade

A regeneração biológica do tecido dentário perdido é a melhor situação de resposta a um tratamento dentário. A bioatividade dos biocerâmicos é destaque entre as vantagens apresentadas sobre seu concorrente.

*http://brasselerusadental.com/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/B_3238A_RRM-DFU.pdf

**<http://busadental.com/wp-content/uploads/sites/15/2015/05/IFU-0023-TotalFill-RRM-IFU-REV-A1.pdf>

O potencial odontogénico e osteogénico é comum em materiais à base de cálcio. A bioatividade se refere a capacidade de formação do hidróxido de cálcio que exerce influência na união entre a dentina e o material reparador (Chen et al., 2016).

2.3 Atividade antimicrobiana e pH

O fabricante Brasseler® anuncia o ERRM® com o pH de 12.8 após a presa completa, justificando neste facto a sua atividade antimicrobiana.*

2.4 Estabilidade de cor

O potencial de descoloração coronal é uma das desvantagens do MTA®. Para um material reparador a estabilidade da coloração é um fator importante em caso de reparos em lesões de furca ou ainda em situações de proteção pulpar.

A literatura relata que o radiopacificador presente na composição química do MTA®, o óxido bismuto, penetra nos túbulos dentinários e reage com o hipoclorito de sódio residual do preparo químico radicular, que resulta em precipitações escurecidas. O ERRM® possui outro radiopacificador, o óxido de zircônia, que não demonstra esta reação indesejada (Alsubait et al., 2017).

2.5 Tempo de endurecimento

O ambiente húmido propicia a reação de endurecimento do ERRM®. A água remanescente na dentina é suficiente para iniciar a formação de hidroxiapatita. O ERRM® é divulgado com 30min de tempo de trabalho e de 4h tempo necessário para a presa completa (Nair et al., 2011; Charland et al., 2013)

2.6 Força de Compressão

A força de compressão é considerada importante especialmente em caso de proteção pulpar ou lesões de furca que irá ser submetido a carga oclusal (Walsh et al., 2014).

*http://brasselerusadental.com/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/B_3238A_RRM-DFU.pdf

2.7 Estudos *in vivo*

Por se tratar de um material ainda novo no mercado, poucos são os estudos *in vivo* já realizados. Este tipo de estudo tem notável importância pela proximidade com a realidade clínica. Outro destaque está em desenvolver um levantamento clínico pois além de ser recente, precisa cumprir o mesmo protocolo e ser um único operador para assim garantir um padrão que possibilite comparação (Chen et al., 2015).

V. DISCUSSÃO

3.1 Citotoxicidade e Biocompatibilidade

Nos artigos publicados com o tema de citotoxicidade o mais antigo tem data de 2009, escrito por AlAnezi et al. Esta primeira publicação comparou a capacidade citotóxica dos dois produtos e os resultados evidenciaram que o cimento biocerâmico obteve similaridade ao MTA[®] tanto em fase anterior ao endurecimento como depois da mesma.

Em 2011, o ainda recente material reparador biocerâmico foi submetido a avaliação da biocompatibilidade em dois artigos lançados na revista científica *Journal of Endodontics*, cujos achados confirmaram níveis equiparáveis ao agregado trióxido mineral. (Jingzhi et al., 2011; Damas et al., 2011).

A afirmação de que o ERRM[®] e o MTA[®] possuem níveis de citotoxicidade equivalentes é também confirmada em outras publicações, (Ciasca et al., 2012; Willershausen et al., 2013; Broom et al., 2016; Coaguila-Llerena et al., 2016).

Dos artigos pertinentes nesta revisão bibliográfica, três foram os estudos que identificaram resultados superiores de biocompatibilidade do ERRM[®] relativo ao MTA[®]. O primeiro foi proveniente do ano de 2012 onde os autores comentam tais achados devido ao uso de outras linhagens celulares em sua pesquisa. Somente em 2017 obteve-se resultados semelhantes em uma pesquisa que também investigou os efeitos destes materiais sobre as mesmas linhagens celulares do último estudo relatado. Outro estudo observou que o MTA[®] detinha efeito citotóxico superior ao EndoSequence[®], a relevância deste estudo em foco se faz por ter sido um trabalho *in vivo* em ratos e ainda assim demonstrar semelhante conclusão. (Modareszadeh et al., 2012; Martínez-Cortés et al., 2017; Khalil e Abunasef, 2012)

Em apenas uma publicação o biocerâmico se mostrou mais irritante que o MTA[®] nas primeiras três semanas e somente às seis semanas é que houve sinais de biocompatibilidade. Tal estudo foi conduzido por Taha et al. em 2016, o grupo de autores atribuiu a discrepância dos resultados encontrados em detrimento às diferenças de

consistência do ERRM[®] Putty e Paste. A apresentação fluída é que foi submetida a teste, e não aconteceu o endurecimento devido do material conforme o indicado pelo fabricante, que seria em 4 horas (Taha et al., 2016).

3.2 Potencial de Bioatividade

Avaliar os efeitos que o ERRM[®] tem nas células da polpa dentária foi o objetivo principal dos autores Machado et al. (2016) ao submeterem os materiais à avaliação da expressão de biomarcadores na diferenciação celular. Os resultados encontrados foram equivalentes e comparáveis aos do MTA[®], concluindo ser uma alternativa viável para casos de proteção pulpar.

Foi observado que MTA[®] e ERRM[®] são biocompatíveis e promovem a proliferação celular e efeitos de sobrevivência celular na pesquisa realizada por Chen et al. em 2016. Os autores ainda acrescentam que os resultados parecidos para a atividade biológica foram obtidos pela topologia granular de ambos, o que favorece as ligações celulares.

O sistema de cultura 3-dimensional foi o método que revelou os mais expressivos resultados para o potencial de indução celular do ERRM[®], os investigadores comentam o sucesso da fiabilidade da técnica de pesquisa e defendem ser mais próximo à situação clínica (Rifaey et al., 2016).

Achados contrários foram observados num trabalho avaliando o cimento biocerâmico, a reação de hidratação foi analisada na presença de sangue humano e de soro fetal bovino e resultou que as condições determinadas para a experiência afetaram a hidratação do material e não foi observado o processo normal de hidratação esperado para este material (Moinzadeh et al., 2016).

3.3 Atividade antimicrobiana e pH

O pH alcalino foi alvo de teste em 2011 com um estudo que avaliou por quatro semanas as medidas alcançadas do pH. Este primeiro artigo revela que o MTA[®] permanece com o

pH mais elevado por mais tempo e alcançando níveis mais altos, mas ainda demonstrou bons níveis do pH para o ERRM[®] (Hansen et al., 2011).

Na endodontia o *Enterococcus faecalis* é sinônimo de desafio considerando ser este um dos principais agentes patógenos de uma infecção do canal radicular. Dado a dificuldade dos materiais endodônticos em combater a virulência do microrganismo supracitado, já que sobrevive a longo prazo nos canais radiculares mesmo depois de obturados, o novo material foi submetido a testes *in vitro*. As pesquisadoras Lovato e Sedgley (2011) observaram atividade semelhante do MTA[®] e o ERRM[®].

Numa revisão bibliográfica sobre materiais dentários com propriedades antimicrobianos, o ERRM[®] foi citado duas vezes através do relato dos dois últimos artigos aqui já mencionados (Wang et al., 2013).

Outro desafio em termos de microrganismos em lesões secundárias ou persistentes é o fungo *Candida albicans*. Em 2014 foi investigado a ação antifúngica do ERRM[®] e MTA[®] com achados positivos e também comparáveis para esta propriedade (Alsalleh et al., 2014).

3.4 Estabilidade de cor

A descoloração coronal é uma das limitações apresentadas pelo tradicional MTA[®], sendo este um requisito importante na terapia endodôntica. O novo cimento biocerâmico promete não ter potencial de descoloração coronal. Relativos a esta característica Beaty e Svec, em 2015, avaliaram quarenta e oito dentes bovinos com leituras até aos dois meses com o preenchimento dos materiais em teste. Foi observado descoloração igual para os dois materiais, com este resultado, os pesquisadores explicam que os túbulos dentinários bovinos possuem maior densidade que os dentes humanos. Outro detalhe foi o protocolo usado com retirada da lama dentinária que assim permitiria uma passagem significativa dos materiais testados por entre o sistema de canais radiculares.

Ainda em 2015 outro estudo foi publicado acerca de estabilidade de cor em a comparação com White MTA[®] (Dentsply[®], York, PA) que promete ser a evolução do MTA[®] sem o

problema da descoloração coronal. Foram cento e oitenta dias em que foi submetido a última leitura pelo espectrofotômetro e na qual foi revelada uma significativa descoloração para o WMTA[®], enquanto o ERRM manteve-se estável quanto à cor (Kohli et al., 2015).

Vários materiais reparadores endodônticos foram submetidos à análise de sua estabilidade de cor após 60 dias. Comprovou-se neste estudo o baixo potencial de alteração de cor do ERRM[®]. Outra conclusão que os autores tiveram foi de ser o radiopacificador, sendo o óxido de zircônia a razão para a vantagem do ERRM[®] em relação ao MTA[®] (Marconyak et al., 2016).

Um estudo *ex vivo* conduzido por pesquisadores do Reino Unido em 2016 também avaliou a possível descoloração de dentes depois da aplicação de vários cimentos à base de silicato de cálcio. O EndoSequence[®] teve sua leitura realizada até seis meses depois do preenchimento da amostra e apresentou menores valores de descoloração nos casos em que não houve presença de sangue (Razmi et al., 2016).

Ainda em 2017 o ERRM[®] Fast Putty Set foi testado quanto à capacidade de descoloração coronal. A pesquisa aconteceu ao decorrer de 16 semanas das medidas iniciais e finais por meio de espectrofotômetro com resposta positiva para o material biocerâmico (Alsubait et al., 2017).

3.5 Tempo de endurecimento

O tempo de presa do cimento biocerâmico tornou-se um obstáculo em determinadas pesquisas (Nair et al., 2011). Desafio maior é obter o endurecimento em presença de sangue humano. O estudo executado na Universidade de New Jersey em 2013 experimentou *in vitro* esta situação. Não foi notado sinais de presa ao passar 48 horas após o ERRM[®] ter sido exposto ao fluido sanguíneo (Charland et al., 2013).

Para determinar o tempo de endurecimento de alguns materiais obturadores, na presença ou ausência de fluídos, foi usado um modelo que simulou dentes com ápice aberto e tecidos periapicais. Passados dez dias em condições controladas de armazenamento os

resultados encontrados foi para o ERRM[®] um comportamento esperado de acordo com as instruções do fabricante (Caronna et al., 2014).

Foi divulgado pelo fabricante que o ERRM[®] tinha nos fluídos residuais dos túbulos dentinários a humidade necessária para se completar o ciclo de presa do material. Esta afirmação foi discutida numa pesquisa que testou em presença ou ausência de uma fina camada de água destilada por cima do cimento biocerâmico. Esta etapa do protocolo se mostrou desnecessária, ocorrendo de mesma maneira a presa devida do ERRM[®] (Shokouhinejad et al., 2015; Guo et al., 2016).

3.6 Força de Compressão

Até o ano de 2014, o único estudo que avaliou força de compressão do ERRM[®] foi escrito por Walsh e colaboradores usando uma máquina de teste universal (The Mechanical Tester; TestResources Inc[®], Shakopee, MN). Os achados foram de mínima alteração quando em presença de soro fetal bovino e solução salina (Walsh et al., 2014).

A avaliação da resistência à fratura foi tema de pesquisadores na Turquia, que realizaram um estudo *in vitro* a longo prazo, em vinte e quatro meses, resultando em significativa diferença para melhor resistência em comparação ao MTA[®] (Güven et al., 2016).

O ERRM[®] putty alcançou as mais elevadas forças de compressão e as menores de porosidade em um artigo comparativo com o WMTA[®] com testes de vinte e oito dias de observação (Guo et al., 2016).

3.7 Estudos *in vivo*

Um estudo *in vivo* analisou a biocompatibilidade do novo cimento reparador. A metodologia consistiu na indução de periodontite apical em cinquenta e cinco pré-molares inferiores de quatro cachorros da raça beagle. Os cães foram submetidos a microcirurgia ao fim de seis semanas e tiveram os dentes obturados com os materiais reparadores a testar e somente após seis meses a preservação se realizou por diferentes exames de imagiologia: radiografia periapical, tomografia computadorizada de feixe cônico e

microtomografia computadorizada. Os resultados foram excelentes para o ERRM[®] (Chen et al., 2015).

Um levantamento clínico de noventa e quatro pacientes com realização de um único protocolo de microcirurgia endodôntica, com uso do ERRM[®] e um mesmo operador. Os pacientes foram acompanhados por durante um ano após o ato clínico. O índice de sucesso alcançado foi de 92% confirmando a eficácia de uso deste material em procedimentos cirúrgicos endodônticos (Shinbori et al., 2015).

VI. CONCLUSÃO

Com base nos resultados alcançados por vários estudos, pode-se concluir que o EndoSequence[®] demonstra adequadas propriedades de trabalho, fácil manipulação, tempo de endurecimento mais curto, pH alcalino e atividade antimicrobiana, biocompatibilidade, capacidade de liberação de íons de cálcio e citotoxicidade dentro dos parâmetros.

Os artigos apresentados nesta revisão de literatura em sua maioria mostraram-se favoráveis ao uso do cimento biocerâmico. No entanto, mais estudos comparativos são necessários para encontrar novas respostas acerca das características e propriedades nas aplicações clínicas do EndoSequence Root Repair Material[®].

VII. BIBLIOGRAFIA

- AlAnezi, A., Jiang, J., Safavi, K., Spangberg, L. and Zhu, Q. (2010). Cytotoxicity evaluation of endosequence root repair material. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(3), pp.e122-e125.
- Alsalleeh, F., Chung, N. and Stephenson, L. (2014). Antifungal Activity of Endosequence Root Repair Material and Mineral Trioxide Aggregate. *Journal of Endodontics*, 40(11), pp.1815-1819.
- Alsubait, S., Al-Haidar, S. and Al-Sharyan, N. (2016). A Comparison of the Discoloration Potential for EndoSequence Bioceramic Root Repair Material Fast Set Putty and ProRoot MTA® in Human Teeth: An In Vitro Study. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 29(1), pp.59-67.
- Beatty, H. and Svec, T. (2015). Quantifying Coronal Tooth Discoloration Caused by Biodentine and EndoSequence Root Repair Material. *Journal of Endodontics*, 41(12), pp.2036-2039.
- Bertran, CA., Kawachi, EY., Reis, RR., Alves, O. (2000). Biocerâmicas: tendências e perspectivas de uma área interdisciplinar. *Quim Nova*, 23, pp.123-129.
- Broon, N., Martínez, P., Muñiz, G., Morales, C., Ángeles, L. and Bramante, C. (2016). Respuesta inflamatoria de Bioceramic a la implantación de tubos de dentina en tejido subcutáneo de ratas. *Revista Odontológica Mexicana*, 20(3), pp.174-178.
- Caronna, V., Himel, V., Yu, Q., Zhang, J. and Sabey, K. (2014). Comparison of the Surface Hardness among 3 Materials Used in an Experimental Apexification Model under Moist and Dry Environments. *Journal of Endodontics*, 40(7), pp.986-989.
- Charland, T., Hartwell, G., Hirschberg, C. and Patel, R. (2013). An Evaluation of Setting Time of Mineral Trioxide Aggregate and EndoSequence Root Repair Material in the Presence of Human Blood and Minimal Essential Media. *Journal of Endodontics*, 39(8), pp.1071-1072.
- Chen, I., Karabucak, B., Wang, C., Wang, H., Koyama, E., Kohli, M., Nah, H. and Kim, S. (2015). Healing after Root-end Microsurgery by Using Mineral Trioxide Aggregate and a New Calcium Silicate-based Bioceramic Material as Root-end Filling Materials in Dogs. *Journal of Endodontics*, 41(3), pp.389-399.
- Chen, I., Salhab, I., Setzer, F., Kim, S. and Nah, H. (2016). A New Calcium Silicate-based Bioceramic Material Promotes Human Osteo- and Odontogenic Stem Cell Proliferation and Survival via the Extracellular Signal-regulated Kinase Signaling Pathway. *Journal of Endodontics*, 42(3), pp.480-486.
- Ciasca, M., Aminoshariae, A., Jin, G., Montagnese, T. and Mickel, A. (2012). A Comparison of the Cytotoxicity and Proinflammatory Cytokine Production of EndoSequence Root Repair Material and ProRoot Mineral Trioxide Aggregate in Human Osteoblast Cell Culture Using Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction. *Journal of Endodontics*, 38(4), pp.486-489.
- Coaguila-Llerena, H., Vaisberg, A. and Velásquez-Huamán, Z. (2016). In Vitro Cytotoxicity Evaluation of Three Root-End Filling Materials in Human Periodontal Ligament Fibroblasts. *Brazilian Dental Journal*, 27(2), pp.187-191.

- Damas, B., Wheeler, M., Bringas, J. and Hoen, M. (2011). Cytotoxicity Comparison of Mineral Trioxide Aggregates and EndoSequence Bioceramic Root Repair Materials. *Journal of Endodontics*, 37(3), pp.372-375.
- Debelian, G. and Trope, M. (2016). The use of premixed bioceramic materials in endodontics. *Giornale Italiano di Endodonzia*, 30(2), pp.70-80.
- Guo, Y., Du, T., Li, H., Shen, Y., Mobuchon, C., Hieawy, A., Wang, Z., Yang, Y., Ma, J. and Haapasalo, M. (2016). Physical properties and hydration behavior of a fast-setting bioceramic endodontic material. *BMC Oral Health*, 16(1).
- Güven, Y., Tuna, E., Dincol, M., Ozel, E., Yilmaz, B. and Aktoren, O. (2016). Long-Term Fracture Resistance of Simulated Immature Teeth Filled with Various Calcium Silicate-Based Materials. *BioMed Research International*, 2016, pp.1-6.
- Hansen, S., Marshall, J. and Sedgley, C. (2011). Comparison of Intracanal EndoSequence Root Repair Material and ProRoot MTA® to Induce pH Changes in Simulated Root Resorption Defects over 4 Weeks in Matched Pairs of Human Teeth. *Journal of Endodontics*, 37(4), pp.502-506.
- Jafarnia, B., Jiang, J., He, J., Wang, Y., Safavi, K. and Zhu, Q. (2009). Evaluation of cytotoxicity of MTA® employing various additives. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(5), pp.739-744.
- Jitaru, S., Hodisan, I., Timis, L., Lucian, A. and Bud, M. (2016). The Use Of Bioceramics In Endodontics - Literature Review. *Clujul Medical*, 89(4), p.470.
- Kakani, A. (2015). A Review on Perforation Repair Materials. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*.
- Khalil, W. e Abunasef, S. (2015). Can Mineral Trioxide Aggregate and Nanoparticulate EndoSequence Root Repair Material Produce Injurious Effects to Rat Subcutaneous Tissues?. *Journal of Endodontics*, 41(7), pp.1151-1156.
- Kogan, P., He, J., Glickman, G. and Watanabe, I. (2006). The Effects of Various Additives on Setting Properties of MTA®. *Journal of Endodontics*, 32(6), pp.569-572.
- Kohli, M., Yamaguchi, M., Setzer, F. and Karabucak, B. (2015). Spectrophotometric Analysis of Coronal Tooth Discoloration Induced by Various Bioceramic Cements and Other Endodontic Materials. *Journal of Endodontics*, 41(11), pp.1862-1866.
- Lovato, K. and Sedgley, C. (2011). Antibacterial Activity of EndoSequence Root Repair Material and ProRoot MTA® against Clinical Isolates of *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics*, 37(11), pp.1542-1546.
- Ma, J., Shen, Y., Stojicic, S. and Haapasalo, M. (2011). Biocompatibility of Two Novel Root Repair Materials. *Journal of Endodontics*, 37(6), pp.793-798.
- Machado, J., Johnson, J. and Paranjpe, A. (2016). The Effects of Endosequence Root Repair Material on Differentiation of Dental Pulp Cells. *Journal of Endodontics*, 42(1), pp.101-105.

- Marconyak, L., Kirkpatrick, T., Roberts, H., Roberts, M., Aparicio, A., Himel, V. and Sabey, K. (2016). A Comparison of Coronal Tooth Discoloration Elicited by Various Endodontic Reparative Materials. *Journal of Endodontics*, 42(3), pp.470-473.
- Martínez-Cortés, M., Tinajero-Morales, C., Rosales, C. and Uribe-Querol, E. (2017). Cytotoxicity assessment of three endodontic sealing cements used in periapical surgery. In vitro study. *Revista Odontológica Mexicana*, 21(1), pp.e40-e48.
- Modareszadeh, M., Di Fiore, P., Tipton, D. and Salamat, N. (2012). Cytotoxicity and Alkaline Phosphatase Activity Evaluation of EndoSequence Root Repair Material. *Journal of Endodontics*, 38(8), pp.1101-1105.
- Moinzadeh, A., Aznar Portoles, C., Schembri Wismayer, P. and Camilleri, J. (2016). Bioactivity Potential of EndoSequence BC RRM Putty. *Journal of Endodontics*, 42(4), pp.615-621.
- Nair, U., Ghattas, S., Saber, M., Natera, M., Walker, C., Pileggi, R. (2011). A comparative evaluation of the sealing ability of 2 root-end filling materials: an in vitro leakage study using *Enterococcus faecalis*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 112(2), pp.74-e77.
- Nasseh, AA.(2009) The rise of Bioceramics. *Endodontic Practice*. pp 21-26.
- Razmi, H., Shokouhinejad, N., Khoshkhounejad, M., Javani, A. and Raoof, M. (2016). Surface microhardness of different thicknesses of a premixed bioceramic material with or without the application of a moist cotton pellet. *Dental Research Journal*, 13(1), p.58.
- Rifaey, H., Villa, M., Zhu, Q., Wang, Y., Safavi, K. and Chen, I. (2016). Comparison of the Osteogenic Potential of Mineral Trioxide Aggregate and Endosequence Root Repair Material in a 3-dimensional Culture System. *Journal of Endodontics*, 42(5), pp.760-765.
- Shinbori, N., Grama, A., Patel, Y., Woodmansey, K. and He, J. (2015). Clinical Outcome of Endodontic Microsurgery That Uses EndoSequence BC Root Repair Material as the Root-end Filling Material. *Journal of Endodontics*, 41(5), pp.607-612.
- Shokouhinejad, N., Nekoofar, M., Pirmoazen, S., Shamshiri, A. and Dummer, P. (2016). Evaluation and Comparison of Occurrence of Tooth Discoloration after the Application of Various Calcium Silicate-based Cements: An Ex Vivo Study. *Journal of Endodontics*, 42(1), pp.140-144.
- Taha, N., Safadi, R. and Alwedaie, M. (2016). Biocompatibility Evaluation of EndoSequence Root Repair Paste in the Connective Tissue of Rats. *Journal of Endodontics*, 42(10), pp.1523-1528.
- Torabinejad, M., Hong, C., McDonald, F. And Pittford, T. (1995). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *Journal of Endodontics*, 21(7), pp.349-353.
- Walsh, R., Woodmansey, K., Glickman, G. and He, J. (2014). Evaluation of Compressive Strength of Hydraulic Silicate-based Root-end Filling Materials. *Journal of Endodontics*, 40(7), pp.969-972.
- Wang, Z., Shen, Y. and Haapasalo, M. (2014). Dental materials with antibiofilm properties. *Dental Materials*, 30(2), pp.e1-e16.

Willershausen, I., Wolf, T., Kasaj, A., Weyer, V., Willershausen, B. and Marroquin, B. (2013). Influence of a bioceramic root end material and mineral trioxide aggregates on fibroblasts and osteoblasts. *Archives of Oral Biology*, 58(9), pp.1232-1237.