

Avaliação comparativa da citotoxicidade dos cimentos MTA Fillapex e AH Plus: revisão integrativa

Comparative evaluation of cytotoxicity of MTA Fillapex and AH Plus cements: an integrative review

Jéssica Cristina Soares Marinho¹, Ludmila de Almeida Cunha², Mariane Floriano Lopes Santos Lacerda³, Gabriel Pinheiro Lacerda⁴, Renato Girelli Coelho⁵, Caroline Felipe Magalhães Girelli⁶.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa comparando a citotoxicidade dos cimentos MTA Fillapex e AH Plus aos tecidos periapicais. **Métodos:** Foram utilizados artigos na íntegra, nos idiomas português e inglês, publicados durante os períodos de 2010 a 2017, selecionados na base de dados Scielo e Pubmed, utilizando os seguintes descritores: AH Plus, MTA Fillapex e citotoxicidade. Foram excluídos, os trabalhos no idioma não inglês, artigos sem resumo, trabalhos realizados em dentes decíduos e casos clínicos. **Resultados:** Foram identificados dezenove artigos nas bases de dados, sendo dois artigos no SciELO e dezessete artigos no Pubmed. Após a leitura aprofundada desses artigos, foram excluídos seis artigos por não atenderem aos critérios de inclusão. Dessa forma, a amostra final foi composta por treze artigos científicos, todos de modelos experimentais, publicados em periódicos de procedência internacional, da área odontológica, sendo 50% dos estudos do ano de 2013. **Conclusão:** Os estudos demonstraram que o MTA Fillapex apresentou maior citotoxicidade aos tecidos periapicais que o cimento AH Plus.

Descritores: Cimentos dentários. Sobrevivência celular. Teste de materiais. Materiais biocompatíveis.

Data de recebimento: 24/07/2017

Data de aceitação: 26/01/2018

INTRODUÇÃO

A obturação do sistema de canais radiculares (SCR) é a etapa final do tratamento endodôntico e consiste no preenchimento de todo o canal radicular com um material inerte e asséptico, obtendo um selamento tridimensional e compacto, o mais hermético possível, do espaço antes ocupado pela polpa dentária^{1,2}.

Para atingir tais objetivos são utilizados dois tipos de materiais na obturação endodôntica, os materiais sólidos como a guta-percha, e os materiais em estado plástico como os cimentos endodônticos³, que são necessários para selar o espaço entre as paredes

dentinárias e o cone de guta-percha, preenchendo os espaços e irregularidades nos canais radiculares^{4,5}.

Existem no mercado de produtos odontológicos, cimentos endodônticos de diversos fabricantes, com variadas indicações e composições químicas. Dentre eles, o AH Plus (Dentsply, De Trey, Suíça) é um cimento obturador de canais radiculares apresentado em pasta dupla A + B e composto por um polímero de resina epóxica, sendo uma versão melhorada e aperfeiçoada do cimento clássico AH 26. Apresenta radiopacidade, estabilidade de cor, fácil remoção, fluidez adequada com baixa contração e solubilidade^{6,7}. Por ter biocompatibilidade satisfatória, induz uma reação inflamatória leve inicial, decorrente

¹ Cirurgiã-Dentista do Curso de Especialização em Endodontia, ABO/GV, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

² Professora especialista do Curso de Especialização em Endodontia, ABO/GV, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

³ Professora Doutora do Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Odontólogo Mestre do Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Professor Doutor do Curso de Especialização em Dentística, ABO/GV, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil

⁶ Professora Mestre do Curso de Especialização em Endodontia, ABO/GV, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.^{[1][3][5][6][7]}

Autor para correspondência: Caroline Felipe Magalhães Girelli. Avenida das Gaivotas, 412, Alto Esplanada, Governador Valadares, MG, Brasil. CEP: 35064-00. Telefone: +55 33 3271 5736.

Contatos: jessica_cristina_123@hotmail.com; lud.bila@hotmail.com; mariane.lopes.santos@gmail.com; gl.jf@hotmail.com; renatogirellicoelho@hotmail.com; carolfmagalhaes3@hotmail.com

da liberação de formaldeído durante a polimerização ou a outro componente citotóxico, o bisfenol A, que está presente em sua composição^{8,9}.

Lançado no mercado para ser utilizado como cimento endodôntico obturador de canais radiculares, o MTA Fillapex (Angêlus, Londrina, Brasil) apresenta em sua composição: MTA, resina salicilato, resina natural, óxido de bismuto e sílica. Apresenta como vantagens, baixa solubilidade, capacidade osteocondutora, selamento marginal adequado, excelente viscosidade, alta radiopacidade e tempo de trabalho satisfatório. Recentemente, foi demonstrado que o MTA Fillapex apresenta ainda, boa atividade antimicrobiana contra o *Enterococcus faecalis*^{10,11}.

A importância em se conhecer a compatibilidade biológica dos cimentos obturadores, deve-se ao fato de que, se os cimentos forem muito irritantes aos tecidos da região periapical, causando inflamação de maior porte ou promoverem grande necrose tecidual, todo o tratamento endodôntico será prejudicado e, como consequência, a capacidade de reparação da região periapical sofrerá interferências significativas¹².

Cimentos com biocompatibilidade satisfatória precisam apresentar baixa ou nenhuma toxicidade aos tecidos periapicais. Assim sendo, o objetivo deste estudo foi comparar a citotoxicidade dos dois cimentos MTA Fillapex e AH Plus, através de uma revisão integrativa do assunto.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa em que se optou pelo método da revisão integrativa para alcance do objetivo proposto. Assim, a questão que embasou a coleta de evidência científica deste

estudo foi: entre os cimentos AH Plus e MTA Fillapex, qual é o mais citotóxico para os tecidos periapicais?

Para seleção das publicações a serem incluídas na revisão, adotou-se como critérios de inclusão: artigos na íntegra, que abordassem a temática em questão, publicados no período de 2010 a 2017, nos idiomas português e inglês, indexados nas bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (Public/PublishMedline) utilizando como descritores: AH Plus, MTA Fillapex e citotoxicidade. Foram excluídos, idiomas não inglês e português, artigos sem resumo, trabalhos realizados em dentes deciduos e casos clínicos.

Para a análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão, foi utilizado um quadro que contempla os seguintes aspectos: nome da pesquisa, nome dos autores, ano da publicação, objetivo, tipo celular avaliado e conclusão.

A apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos foi feita de forma descritiva, possibilitando a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada.

RESULTADOS

Considerando todos os critérios de inclusão, foram identificados onze artigos nas bases de dados, sendo dois artigos no SciELO e nove artigos no Pubmed. Após a leitura aprofundada desses artigos, foram excluídos cinco artigos por não atenderem aos critérios de inclusão (Tabela 1). Dessa forma, a amostra final foi composta por seis artigos científicos, todos de modelos experimentais. Todos os artigos selecionados, foram publicados em periódicos de procedência internacional e da área odontológica.

Tabela 1 - Caracterização dos artigos utilizados na revisão integrativa

Autor/ ano	Objetivo	Tipo celular avaliado	Conclusão
Bin et al; 2012	Avaliar a citotoxicidade e genotoxicidade dos cimentos endodônticos MTA Fillapex, AH Plus e MTA Branco	Fibroblastos de hamster chinês (V79)	O MTA Fillapex e o AH Plus se mostraram altamente citotóxicos. Sendo o MTA Fillapex com maior citotoxicidade
Silva et al., 2013 a	Investigar os efeitos citotóxicos dos cimentos endodônticos sobre as células 3T3 durante 5 semanas	Fibroblastos 3T3	O MTA Fillapex mostrou menor viabilidade celular quando comparado com outros cimentos endodônticos
Pamukçu et al., 2013	Comparar os efeitos citotóxicos dos cimentos endodônticos sobre células-tronco de germe de dentes humanos	Células-tronco do germe de dentes humanos	O cimento MTA Fillapex apresentou graves efeitos citotóxico, sendo mais citotóxico que o AH Plus
Silva et al., 2013 b	Avaliar citotoxicidade, radiopacidade, pH e escoamento de cimento à base de silicato de cálcio, a base de resina epoxi, MTA Fillapex e AH Plus	Fibroblastos 3T3	MTA Fillapex permaneceu severamente mais citotóxico do que AH Plus

Zhou et al., 2015	Estudar a citotoxicidade de dois cimentos de silicato de cálcio sobre fibroblastos do tecido gengival humano	Fibroblastos do tecido gengival humano	O MTA Fillapex foi mais citotóxico que o AH Plus a curto e longo prazo
Silva et al., 2016a	Avaliar os efeitos citotóxicos e produção de citocinas por cimentos endodônticos a base de silicato de cálcio (Endo seal, Endosequence BC Sealer, e MTA Fillapex) comparando ao AH Plus como uma referência	Fibroblastos 3T3	O cimento MTA Fillapex foi mais citotóxico que o cimento AH Plus
Silva et al., 2016b	Avaliar os efeitos citotóxicos de longo prazo do MTA fillapex e comparar com os do AH Plus	Osteoblastos humanos	O AH Plus se tornou não citotóxico após 1 semana e o MTA fillapex permaneceu citotóxico durante todos os períodos avaliados (4 semanas)
Saygili et al., 2017	Avaliar a citotoxicidade de diferentes cimentos, incluindo GuttaFlow Bioseal, GuttaFlow 2, AH-Plus e MTA Fillapex	Fibroblastos L929	O MTA Fillapex foi mais citotóxico e apresentou mais células apoptóticas que o AH Plus
Collado-González et al., 2017	Avaliar a citotoxicidade dos cimentos endodônticos, GuttaFlow Bioseal, GuttaFlow 2 e MTA Fillapex, tomando como padrão o cimento AH-Plus	Células-tronco do ligamento periodontal humano (<i>h</i> PDLSCs)	GuttaFlow Bioseal, GuttaFlow 2 apresentaram ser menos citotóxicos que MTA Fillapex e AH-Plus
Poggio et al., 2017	Avaliar e comparar os efeitos citotóxicos de oito cimentos endodônticos, durante diferentes intervalos de tempo	Fibroblastos humanos HGF-1	AH Plus não apresentou efeito citotóxico nas primeiras 24h. Todos os outros, revelaram atividade moderadamente ou severamente citotóxica durante todos os tempos avaliados
Szczurko et al., 2017	Comparar ex vivo os efeitos tóxicos de seis cimentos obturadores imediatamente após a mistura	Fibroblastos do ligamento periodontal humano (HPdLF).	Cimentos testados causaram citotoxicidade e induziram apoptose e necrose das células do ligamento, sendo que o MTA Fillapex foi mais associado a necrose, enquanto o AH Plus foi mais associado a apoptose.
Victoria-Escandell et al., 2017	Avaliar os efeitos citotóxicos e genotóxicos de três materiais endodônticos, por meio de estresse oxidativo	Células-tronco do ligamento periodontal humano (<i>h</i> PDLSCs)	MTA Fillapex causou mais citotoxicidade e genotoxicidade, que o AH Plus. No entanto, este foi relacionado a apoptose e também causou citotoxicidade e genotoxicidade.
Teixeira et al., 2017	Avaliar a citotoxicidade dos cimentos dos canais radiculares em condições próximas à realidade clínica	Linhagem primária de fibroblastos humanos	Apenas o Endofill apresentou citotoxicidade após 24 h. MTA Fillapex e Endofill reduziram a produção da enzima desidrogenase succinica após 48h. AH Plus não apresentou toxicidade em nenhum momento.

Verificou-se que 50% dos estudos foi publicado no ano de 2013. Em relação ao periódico, observaram-se três periódicos diferentes sendo que o International Endodontic Journal publicou três estudos.

DISCUSSÃO

A biocompatibilidade dos cimentos endodônticos é de importância primordial, mas varia consideravelmente, podendo provocar efeitos adversos locais e/ou sistêmicos nos tecidos periapicais devido à liberação de monômeros e/ou outros ingredientes orgânicos e inorgânicos presentes na sua composição⁵. Além disso a citotoxicidade dos

cimentos endodônticos pode causar degeneração celular e atrasar a cicatrização por causa do contato direto dos cimentos com os tecidos periapicais¹⁸.

Em relação ao método de avaliação da citotoxicidade dos cimentos MTA Fillapex e AH Plus, o mais utilizado foi o método de ensaio do Brometo 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio (MTT) - que é um ensaio colorimétrico, versátil e quantitativo que mede apenas a atividade das enzimas presentes nas células vivas e pode ser lido rapidamente num leitor ELISA^{11,13,14,17,27,28,33}. Corroborando com o presente trabalho, outros estudos, avaliando diferentes cimentos, também utilizaram o mesmo ensaio para medir e comparar a citotoxicidade dos

cimentos endodônticos^{19,20} o que demonstra a eficácia do método empregado.

Foram utilizados ainda outros métodos, como o ensaio de MTS (3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-(3-carboxi-metoxifenil)-2-(4-sulfo-fenil)-2H-tetrazólio), se tratando também de um ensaio colorimétrico usado para detectar a atividade enzimática¹⁵, e ainda o teste de citometria de fluxo quantitativa¹⁶.

Fibroblastos^{11,13,14,17,27,29,33}, células tronco¹⁵, células do ligamento periodontal^{28,30,32}, odontoblastos humanos³¹ foram os tipos celulares utilizados para avaliar a citotoxicidade. Independente do tipo celular testado o cimento MTA Fillapex apresentou maior citotoxicidade em todos os estudos quando comparado com o cimento AH Plus.

O cimento MTA Fillapex foi criado na tentativa de combinar as propriedades físico-químicas de um cimento obturador de canal radicular com as propriedades biológicas do MTA¹¹. Por essa razão, esperava-se que o MTA Fillapex atuasse como um cimento reparador, no entanto, contrariamente, o MTA Fillapex além de não reparar o tecido avaliado, ainda promoveu toxicidade¹³.

O tempo também foi um fator de avaliação para analisar a citotoxicidade. Cinco semanas¹⁴, quatro semanas^{11,16}, duas semanas¹⁵, uma semana^{27,28}, 72 horas^{13,27,28}, 48 horas²⁸ e ainda 24 horas^{17,27,28,31} foram os tempos mensurados nos presentes estudos. Apesar dos diferentes períodos de tempo avaliados, o MTA Fillapex apresentou maior citotoxicidade em todos os intervalos testados. Alguns autores ressaltam ainda o fato de que, MTA Fillapex permaneceu com moderada citotoxicidade durante e após o período experimental^{11,14,16}.

Tal citotoxicidade também foi avaliada imediatamente após a mistura³⁰, e verificaram que todos os cimentos testados causaram citotoxicidade e induziram apoptose e necrose das células do ligamento, sendo que o MTA Fillapex foi mais associado a necrose, enquanto o AH Plus foi mais associado a apoptose.

Contrariamente, no entanto, alguns estudos não verificaram efeito citotóxico do cimento AH Plus²⁹ ou do MTA Fillapex³³ nas primeiras 24 horas de avaliação, e ainda, foi relatado³³ que o AH Plus não apresentou toxicidade em nenhum momento. Tal fato pode estar associado a diferença de metodologia empregada entre os estudos.

A citotoxicidade do MTA Fillapex tem sido atribuída a presença de componentes tais como, resina de diluição, sílica e resina de salicilato, que segundo estudos^{11,17,26}, tem se apresentado com desequilíbrio e valores altos. Especula-se ainda que o efeito citotóxico de longa duração é causado por outras substâncias liberadas do cimento, tais como chumbo²¹.

Ao contrário do MTA Fillapex, cuja toxicidade não diminuiu ao longo dos períodos de tempo testados, o cimento AH Plus, quando recém misturado foi citotóxico, porém, ao decorrer dos dias após a mistura, o cimento AH Plus já não apresentou nenhum efeito citotóxico^{11,14,15,16,31}. Tal característica, está de acordo com estudos anteriores^{22,23}, que documentaram o efeito citotóxico moderado a grave do AH Plus imediatamente após a mistura. Esta citotoxicidade inicial deste cimento foi atribuída a uma liberação mínima de formaldeído a partir de amins adicionadas para acelerar a polimerização da resina, que diminui após o ajuste do componente de resina epoxi^{24,25}.

Com base na revisão integrativa realizada, pode-se concluir que o cimento MTA Fillapex apresenta maior citotoxicidade aos tecidos periapicais quando comparado ao cimento AH Plus, contudo novos estudos aprimorados deveriam ser realizados utilizando outros tipos celulares envolvidos no processo de reparo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o cimento MTA Fillapex apresentou maior citotoxicidade aos tecidos periapicais que o cimento AH Plus, durante os intervalos de tempo testados e de acordo com os tipos celulares avaliados.

ABSTRACT

Aim: This study aimed to perform an integrative review, comparing the cytotoxicity of MTA Fillapex and AH Plus cements to periapical tissues. **Methods:** Full articles were used in the Portuguese and English languages, published during from 2010 to 2017, selected in the Scielo and Pubmed database, using the following descriptors: AH Plus, MTA Fillapex, and cytotoxicity. Excluded were non-English works, articles without abstracts, work done on primary teeth, and clinical cases. **Results:** Nineteen articles were identified in the databases, two articles in SciELO and seventeen articles in Pubmed. After the in-depth reading of these articles, six articles were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Thus, the final sample consisted of thirteen scientific articles, all of which were experimental models published in international journals in the field of dentistry, with 50% of the studies published in 2013. **Conclusion:** The studies showed that MTA Fillapex presented greater cytotoxicity to periapical tissues than did the AH Plus cement.

Uniterms: Dental cements. Cell survival. Materials testing. Biocompatible materials.

REFERÊNCIAS

- Gil AC, Nakamura VC, Lopes RP, Lemos EM, Calil E, Amaral KF. Revisão contemporânea de obturação termoplastificada, valendo-se da técnica de compactação termomecânica. *Rev Saúde UNG Online*. 2009;3(3): 20-9.
- Martins SC, Mello J, Martins CC, Maurício A, Gijeira A. Comparação da obturação endodôntica pelas técnicas de condensação lateral, híbrida de Tagger e Termafil: estudo piloto com microtomografia computadorizada. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. 2011;52(2):59-69.
- Mayid BV, Doky CM. Obturación con gutapecha termoplastificada. *Publicacion Cientifica Facultad de Odontología UCR*. 2010;12:73-80.
- Limkangwalmongkol S, Abbott PV, Sandler AB. Apical dye penetration with four root canal sealers and gutta-percha using longitudinal sectioning. *J Endod*. 1992 Nov;18(11):535-9.
- Yilmaz Z, Dogan AL, Ozdemir O, Serper A. Evaluation of the cytotoxicity of different root canal sealers on L929 cell line by MTT assay. *Dent Mater J*. 2012; 31(6):1028-32.
- Lopes HP, Siqueira JF. *Endodontia: biologia e técnica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2004.
- Leonardo MR, Flores DSH, Silva FWGP, Leonardo RT, Silva LAB. A comparison study of periapical repair in dogs' teeth using Roeko Seal and AH Plus Root Canal Sealers: a histopathological evaluation. *J Endod*. 2008 Jul;34(7):822-5.
- Leonardo MR, Bezerra da Silva LA, Filho MT, Santana da Silva R. Release of formaldehyde by 4 endodontic sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Aug;88(2):221-5.
- Miletic I, Devcic N, Anic I, Borcic J, Karlovic Z, Osmak M. The cytotoxicity of RoekoSeal and AH plus compared during different setting periods. *J Endod*. 2005 Apr;31(4):307-9.
- Morgental RD, Vier-Pelisser FV, Oliveira SD, Antunes FC, Cogo DM, Kopper PM. Antibacterial activity of two MTA-based root canal sealers. *Int Endod J*. 2011 Dec;44(12):1128-33.
- Silva EJNL, Rosa TP, Herrera DR, Jacinto RC, Gomes BPFA, Zaia AA. Evaluation of cytotoxicity and physicochemical properties of calcium silicate-base endodontic sealer MTA Fillapex. *J Endod*. 2013 Feb;39(2):274-7.
- Nassri MRG, Lia RCC, Bombana AC. Análise da resposta tecidual de dois cimentos endodônticos. *J Appl Oral Sci*. 2003;11(1):9-14.
- Bin CV, Valera MC, Camargo SE, Rabelo SB, Silva GO, Balducci I, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of root canal sealers based on mineral trioxide aggregate. *J Endod*. 2012 Apr;38(4):495-500.
- Silva EJNL, Santos CS, Zaia AA. Long-term cytotoxic effects of contemporary root canal sealers. *J Appl Oral Sci*. 2013 Jan-Feb;21(1):43-7.
- Pamukçu GE, Yalvaç ME, Kayahan MB, Sunay H, Sahin F, Bayirli G. Human tooth germ stem cell response to calcium-silicate based endodontic cements. *J Appl Oral Sci*. 2013 Jul-Aug;21(4):351-7.
- Zhou HM, Du TF, Shen Y, Wang ZJ, Zheng YF, Haapasalo M. In vitro cytotoxicity of calcium silicate-containing endodontic sealers. *J Endod*. 2015 Jan;41(1):56-61.
- Silva EJNL, Zaia AA, Peters OA. Cytocompatibility of calcium silicate-based sealers in a three dimensional cell culture model. *Clin Oral Investig*. 2017 Jun;21(5):1531-6.
- Gandolfi MG, Prati C. MTA and F-doped MTA cements used as sealers with warm gutta-percha. Long-term study of sealing ability. *Int Endod J*. 2010 Oct;43(10):889-901.
- Accardo CH, Himel VT, Lallier TE. A novel GuttaFlow sealer supports cell survival and attachment. *J Endod*. 2014 Feb;40(2):231-4.
- Chang SW, Lee SY, Kang SK, Kum KY, Kim EC. In vitro biocompatibility, inflammatory response, and osteogenic potential of 4 root canal sealers: Sealapex, Sankin, Apatite Root Sealer, MTA Fillapex, and iRoot SP root canal sealer. *J Endod*. 2014 Oct;40(10):1642-8.
- Borges RP, Sousa-Neto MD, Versiani MA, Rached-Junior FA, De-Deus G, Miranda CE, et al. Changes in the surface of four calcium silicate-containing endodontic materials and an epoxy resin-based sealer after a solubility test. *Int Endod J*. 2012 May;45(5):419-28.
- Karapinar-Kazandag M, Bayrak OF, Yalvac ME, Ersev H, Tanalp J, Sahin F, et al. Cytotoxicity of 5 endodontic sealers on L929 cell line and human dental pulp cells. *Int Endod J*. 2011 Jul;44(7):626-34.
- Merdad K, Pascon AE, Kulkarni G, Santerre P, Friedman S. Short-term cytotoxicity assessment of components of the epiphany resin-percha obturating system by indirect and direct contact Millipore filter assays. *J Endod*. 2007 Jan;33(1):24-7.
- 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. *Int Endod J*. 2007 May;40(5):329-37.
- Cohen BI, Pagnillo MK, Musikant BL, Deutsch AS. An in vitro study of the cytotoxicity of two root canal sealers. *J Endod*. 2000 Apr;26(4):228-9.
- Silva EJ, Perez R, Valentim RM, Belladonna FG, De-Deus GA, Lima IC, et al. Dissolution, dislocation and dimensional changes of endodontic

- sealers after a solubility challenge: a micro-CT approach. *Int Endod J.* 2017 Apr;50(4):407-14.
27. Saygili G, Saygili S, Tuglu I, Capar ID. In vitro cytotoxicity of GutaFlow Bioseal, GutaFlow2, AH Plus and MTA Fillapex. *Iran Endod J.* 2017 Summer;12(3):354-9.
28. Collado-González M, Tomás-Catalá CJ, Onate-Sánchez RE, Moraleda JM, Rodríguez-Loano FJ. Cytotoxicity of GutaFlow Bioseal, GutaFlow2, MTA Fillapex and AH Plus on human periodontal ligament stem cells. *J Endod.* 2017 May;43(5):816-22.
29. Poggio C, Riva P, Chiesa M, Colombo M, Pietrocola G. Comparative cytotoxicity evaluation of eight root canal sealers. *J Clin Exp Dent.* 2017 Apr; 9(4):574-8.
30. Szczurko G, Pawinska M, Luczaj-Cepowicz E, Kierklo A, MArczuk-Kolada G, Holownia A. Effect of root canal sealers on human periodontal ligament fibroblast viability: ex vivo study. *Odontology.* 2017 Dec 14.
31. Silva EJ, Accors-Mendonça T, Pedrosa AC, Granjeiro JM, Zaia AA. Long- Term cytotoxicity, pH and dissolution rate of AH Plus and MTA Fillapex. *Braz Dent J.* 2016 Jul-Aug;27(4):419-23.
32. Victoria-Escandell A, Ibanez-Cabellos JS, Cutanda SBS, Pascual EB, Garcia JB, Lopez EG, et al. Cellular response in human dental pulp stem cells treated with three endodontic materials. *Stem Cells Int.* 2017;2017:8920356.
33. Teixeira L, Basso FG, Hebling J, Costa CAS, Mori GG, Silva-Sousa YTC, et al. Cytotoxicity evaluation of root canal sealers using an in vitro experimental model with roots. *Braz Dent J.* 2017 Mar-Apr;28(2):165-71.