

**UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP**

**SORAYA VIANA GADELHA**

**POTENCIAL REGENERATIVO DE CIMENTOS ENDODÔNTICOS:  
impacto na proliferação celular e osteogênese**

**SÃO PAULO**

**2025**

**SORAYA VIANA GADELHA**

**POTENCIAL REGENERATIVO DE CIMENTOS ENDODÔNTICOS:  
impacto na proliferação celular e osteogênese**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Fonseca de Lima.

**SÃO PAULO**

**2025**

Gadelha, Soraya Viana.

Potencial regenerativo de cimentos endodônticos: impacto na proliferação celular e osteogênese / Soraya Viana Gadelha. - 2025.

15 f. : il. + CD-ROM.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, São Paulo, 2025.

Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Fonseca de Lima.

1. Endodontia. 2. Cimentos. 3. Lesão periapical.
  4. Osteogênese. I. Lima, Adriano Fonseca de (orientador).
- II. Título.

**SORAYA VIANA GADELHA**

**POTENCIAL REGENERATIVO DE CIMENTOS ENDODÔNTICOS:  
impacto na proliferação celular e osteogênese**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_ - \_/ \_/ \_  
Prof. Dr. Adriano Fonseca de Lima.  
Universidade Paulista – UNIP

\_\_\_\_\_ - \_/ \_/ \_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Denise Carleto Andia  
Universidade Paulista – UNIP

\_\_\_\_\_ - \_/ \_/ \_  
Prof. Dr. Gabriel Flores Abuna  
Nova Southeastern University

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, Francisco Humberto e Eleonora, *in memoriam*, que me deram a vida e me ensinaram que não devemos impor limites aos nossos sonhos, pois as possibilidades se revelam à medida que acreditamos nelas e em nós mesmos, com o coração aberto e plena disposição para recebê-las.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder coragem, saúde e determinação para tornar realidade os meus sonhos. Seguidamente agradeço: ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista, por me dar totais condições para a realização da presente dissertação, além de todo conhecimento passado durante o período por parte dos professores, fazendo com que esse sonho pudesse se tornar real.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio do Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições de Ensino Particulares (PROSUP), por ter financiado todo o meu mestrado.

Ao meu marido, Nairo, pelo apoio silencioso e, sobretudo, por manter um ambiente de paz e serenidade que tanto contribuiu para minha concentração e dedicação aos estudos.

Ao meu filho, Bruno, que, com paciência e carinho, foi meu “aluno teste” em todas as aulas que preparei ao longo do mestrado. Há vinte e cinco anos, ele tem sido minha maior motivação e fonte de inspiração para seguir evoluindo, tanto profissional quanto pessoalmente.

À minha irmã, Sarah, minha grande apoiadora, incentivadora e meu porto seguro.

Ao meu irmão, Sérgio, por existir na minha vida e estar sempre torcendo para o meu sucesso; à minha família, cunhados, sobrinhos e sogra por todo amor e carinho.

Agradeço, de modo especial, ao meu orientador, Prof. Dr. Adriano Fonseca de Lima. Sua confiança no meu trabalho, seu apoio e orientação foram essenciais para o desenvolvimento desta dissertação e para o meu crescimento acadêmico.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Denise Carleto Andia, agradeço profundamente por compartilhar seu conhecimento de forma tão generosa. Sua paixão pela pesquisa foi uma grande fonte de inspiração para mim.

Deixo meu sincero agradecimento ao Prof. Dr. Matheus Kury Rodrigues, por sua colaboração significativa e pelos ensinamentos transmitidos, e a Natália, pelo apoio indispensável durante a etapa laboratorial da pesquisa.

Aos professores do Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade Paulista - UNIP, pelos ensinamentos, experiências compartilhadas e pela amizade construída ao longo desta jornada. Além do conteúdo didático de excelência, foram verdadeiros exemplos de trabalho em equipe, dedicação e amor à docência; finalmente, agradeço à minha amiga e parceira Dra. Maria Fernanda Kolbe, pelo incentivo constante e pelo apoio irrestrito que ajudaram a tornar tudo isso possível.

## RESUMO

A busca por materiais endodônticos com propriedades bioativas e maior biocompatibilidade tem impulsionado o desenvolvimento de cimentos à base de silicato de cálcio com modificações em sua composição. Um dos elementos promissores nesse contexto é o magnésio, que pode modular positivamente a resposta celular. Este estudo teve como objetivo avaliar a citocompatibilidade e a bioatividade de cimento endodôntico à base de silicato de cálcio contendo magnésio (Bio-C Sealer Ion+), comparando-o com dois cimentos biocerâmicos amplamente utilizados na prática clínica, i.e., Bio-C Sealer e BioRoot RCS. A hipótese foi que o cimento contendo magnésio apresentaria maior metabolismo celular e estimularia a expressão de genes relacionados à proliferação celular e diferenciação osteogênica em células do ligamento periodontal humano imortalizadas (iPDLCs). Os cimentos foram preparados de acordo com as instruções dos fabricantes e moldados em discos (6 mm de diâmetro × 0,5 mm de altura) em matrizes de silicone. Após a presa inicial (4 horas), os discos foram imersos em meio de cultura DMEM a 37 °C por 24 horas para obtenção dos extratos, conforme ISO 10993. Os extratos foram aplicados às iPDLCs em placas de 24 poços. O grupo controle consistiu em células cultivadas apenas com DMEM fresco. O metabolismo mitocondrial foi avaliado pelo ensaio de MTT após 24, 48 e 72 horas. A análise da expressão gênica foi realizada por RT-qPCR para marcadores de proliferação (*MAPK14*, *YAPI*, *CREB1*) e diferenciação osteogênica (*COL1A1*, *RUNX2*, *SP7*, *ALPL*), após três e dez dias de exposição aos extratos. Os resultados demonstraram que, após 24 horas, o Bio-C Sealer Ion+ apresentou menor atividade mitocondrial que o controle (DMEM), enquanto nos demais grupos os valores foram intermediários. Após 48 horas, o BioRoot induziu maior atividade mitocondrial que os outros materiais ( $p < 0,05$ ). Após 72 horas, todos os materiais apresentaram aumento significativo da atividade mitocondrial em relação aos tempos anteriores, sendo o BioRoot o que induziu os maiores valores médios. No entanto, em termos de expressão gênica, o Bio-C Sealer Ion+ demonstrou desempenho superior. Aos 10 dias, esse material promoveu a maior expressão de *MAPK14*, *YAPI* e *CREB1* entre todos os grupos ( $p < 0,05$ ), indicando estímulo à proliferação celular. Quanto aos marcadores osteogênicos, Bio-C Sealer Ion+ apresentou os maiores níveis de expressão de *COL1A1* e *ALPL* tanto após três quanto após dez dias. *RUNX2* foi mais expresso inicialmente no grupo Bio-C Sealer, mas aos dez dias o maior valor foi observado com Bio-C Sealer Ion+. Para *SP7*, todos os cimentos apresentaram níveis elevados comparados ao controle já aos três dias, sendo que o Bio-C Sealer liderou a expressão aos dez dias. Conclui-se que todos os materiais apresentaram citocompatibilidade adequada, mas o cimento à base de

silicato de cálcio contendo magnésio (Bio-C Sealer Ion+) demonstrou maior potencial bioativo, promovendo aumento da expressão de genes relacionados à proliferação celular e diferenciação osteogênica. Esses achados sugerem que esse material pode favorecer a regeneração dos tecidos periodontais em situações clínicas de extrusão ou contato com tecidos periapicais durante a obturação endodôntica.

Palavras-chave: Endodontia. Cimentos. Lesão periapical. Osteogênese.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## ABSTRACT

The search for endodontic materials with bioactive properties and greater biocompatibility has driven the development of calcium silicate-based sealers modified in their composition. Magnesium is one of the promising elements in this context due to its potential to positively modulate cellular responses. This study aimed to evaluate the cytocompatibility and bioactivity of a calcium silicate-based endodontic sealer containing magnesium (Bio-C Sealer Ion+), in comparison with two widely used bioceramic sealers: Bio-C Sealer and BioRoot RCS. The hypothesis was that the magnesium-containing sealer would promote higher cellular metabolism and upregulate the expression of genes related to cell proliferation and osteogenic differentiation in immortalized human periodontal ligament cells (iPDLCs). The sealers were prepared according to the manufacturers' instructions and molded into silicone matrices (6 mm in diameter × 0.5 mm in height). After initial setting (4 hours), the specimens were immersed in DMEM culture medium at 37 °C for 24 hours to obtain the extracts, following ISO 10993 guidelines. These extracts were applied to iPDLCs cultured in 24-well plates. The control group consisted of cells cultured in fresh DMEM only. Mitochondrial activity was assessed using the MTT assay after 24, 48, and 72 hours. Gene expression of proliferation markers (*MAPK14*, *YAP1*, *CREB1*) and osteogenic markers (*COL1A1*, *RUNX2*, *SP7*, *ALPL*) was evaluated by RT-qPCR after three and ten days of exposure. The results showed that after 24 hours, Bio-C Sealer Ion+ exhibited lower mitochondrial activity than the DMEM control, whereas the other groups showed intermediate values. After 48 hours, BioRoot induced significantly higher mitochondrial activity than the other materials ( $p < 0.05$ ). After 72 hours, all materials showed increased mitochondrial activity compared to earlier time points, with BioRoot exhibiting the highest values. However, in terms of gene expression, Bio-C Sealer Ion+ exhibited superior performance. After ten days, this material induced the highest expression of *MAPK14*, *YAP1*, and *CREB1* among all groups ( $p < 0.05$ ), indicating stimulation of cellular proliferation. Regarding osteogenic markers, Bio-C Sealer Ion+ showed the highest expression of *COL1A1* and *ALPL* at both after three and ten days. Although *RUNX2* expression was initially higher in the Bio-C Sealer group, the highest value after ten days was observed in the Bio-C Sealer Ion+ group. For *SP7*, all sealers showed elevated levels compared to the control after three days, with Bio-C Sealer exhibiting the highest expression after ten days. In conclusion, all tested materials exhibited adequate cytocompatibility. However, the calcium silicate-based sealer containing magnesium (Bio-C Sealer Ion+) showed greater bioactive potential by promoting increased expression of genes related to cell proliferation and osteogenic differentiation. These findings

suggest that this material may enhance periodontal tissue regeneration, particularly in clinical scenarios involving extrusion or direct contact with periapical tissues during root canal obturation.

**Key-words:** Endodontics. Cements. Periapical lesion. Osteogenesis.

The present study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel) – Finance Code 001.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>CONCLUSÃO GERAL.....</b>	<b>13</b>
	<b>REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O sucesso do tratamento endodôntico está diretamente relacionado à eficácia do selamento tridimensional do sistema de canais radiculares. Após a instrumentação e a descontaminação químico-mecânica, é fundamental que o espaço endodôntico seja preenchido com materiais capazes de vedar completamente o canal principal e suas complexidades anatômicas, como canais laterais, deltas apicais e reentrâncias.<sup>(1)</sup> Essa vedação impede a reinfecção microbiana e cria condições favoráveis para a reparação dos tecidos periapicais. Nesse contexto, os cimentos endodônticos desempenham papel central ao atuar em conjunto com a guta-percha para garantir o preenchimento adequado do conduto radicular.

Mais do que proporcionar um selamento eficiente, os cimentos endodônticos modernos são desenvolvidos com propriedades bioativas, capazes de interagir positivamente com os tecidos biológicos adjacentes.<sup>(2-4)</sup> Essa evolução é reflexo da crescente valorização da biocompatibilidade e do potencial regenerativo dos materiais utilizados em endodontia. Os cimentos endodônticos à base de resina foram, por muito tempo, considerados o padrão ouro na obturação dos canais radiculares. No entanto, um estudo recente indica que um cimento biocerâmico contendo magnésio pode estar associado a uma menor incidência de dor pós-operatória comparado a um cimento resinoso à base de resina epóxica.<sup>(5)</sup> Tal resposta clínica pode estar relacionada à sua maior citotoxicidade, atribuída ao tempo prolongado de presa e à liberação de resíduos tóxicos antes da completa polimerização.

Os cimentos à base de silicato de cálcio (*calcium silicate-based sealers* – CSBS) representam uma classe promissora de biomateriais, uma vez que exibem não apenas boas propriedades físico-químicas, mas também induzem a formação de tecidos duros e estimulam respostas celulares favoráveis.<sup>(4,6)</sup> Diversos estudos demonstraram que os CSBS liberam íons de cálcio e promovem ambiente alcalino, o que favorece a formação de apatita e a regeneração periapical.<sup>(2-4)</sup> Além disso, apresentam boa interação com a dentina, baixa toxicidade e potencial de estimular a mineralização. A bioatividade desses materiais pode ser compreendida como sua capacidade de modular a resposta celular, promovendo proliferação, diferenciação e expressão gênica compatível com os processos de reparo tecidual. A literatura atual, porém, ainda apresenta lacunas importantes no entendimento comparativo entre diferentes formulações comerciais de cimentos biocerâmicos.

Nesse cenário, destaca-se o interesse pelo comportamento biológico de células-tronco do ligamento periodontal humano (PDLCs), uma população celular multipotente envolvida na regeneração dos tecidos periapicais.<sup>(7-9)</sup> Essas células são altamente responsivas a estímulos do

microambiente local, sendo capazes de se diferenciar em linhagens osteogênicas, condrogênicas e cementoblásticas. Por esse motivo, vêm sendo amplamente utilizadas em estudos *in vitro* de citocompatibilidade e bioatividade de materiais endodônticos. A análise da resposta das PDLCs ao contato com diferentes cimentos permite inferir o potencial do material em contribuir para a regeneração periapical. Entre os genes comumente analisados nesses estudos destacam-se aqueles relacionados à proliferação celular e à diferenciação osteogênica. A expressão dessas moléculas sinalizadoras está diretamente associada à ativação de vias de reparo e mineralização, sendo consideradas bons indicadores da bioatividade dos biomateriais.<sup>(10,11)</sup>

Um aspecto adicional que vem sendo explorado recentemente é a modificação da composição dos CSBS com a incorporação de elementos traço com potencial osteoindutor, como o magnésio.<sup>(2)</sup> O magnésio é um íon essencial envolvido na formação óssea e na função de osteoblastos, atuando na regulação de canais iônicos e na sinalização celular por meio da via TRPM7.<sup>(12)</sup> Estudos mostram que o magnésio pode aumentar a proliferação, migração e diferenciação de células osteoblásticas.<sup>(12,13)</sup> Assim, seladores contendo magnésio em sua formulação emergem como uma proposta inovadora para potencializar a resposta regenerativa dos tecidos periapicais.

Há poucos estudos que comparam sua atividade biológica com a de cimentos biocerâmicos já consolidados no mercado. Um estudo recente demonstrou que esses materiais podem induzir a expressão de genes osteogênicos, porém a extensão e consistência dessa resposta ainda não foram completamente elucidadas.<sup>(2)</sup> Apesar dessas promissoras observações, os dados disponíveis sobre o desempenho biológico dos CSBS contendo magnésio ainda são escassos.

Diante desse panorama, torna-se necessário investigar de forma sistemática se a adição de magnésio a um cimento endodôntico à base de silicato de cálcio confere vantagens biológicas mensuráveis em relação a outros materiais biocerâmicos disponíveis. Compreender essas diferenças é essencial para orientar a escolha clínica de materiais que não apenas vedem adequadamente o canal radicular, mas também atuem de forma ativa na reparação e regeneração dos tecidos periapicais.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a citocompatibilidade e o potencial bioativo de um cimento endodôntico à base de silicato de cálcio contendo magnésio, em comparação com dois seladores biocerâmicos amplamente utilizados. Para isso, foram analisados os efeitos dos materiais sobre o metabolismo mitocondrial das hPDLSCs, bem como a expressão de genes relacionados à proliferação celular e à diferenciação osteogênica,

buscando contribuir para o entendimento do papel desses biomateriais na regeneração periapical.

## 2 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados obtidos no presente estudo reforçam a importância da seleção criteriosa dos materiais utilizados na obturação endodôntica, especialmente no que diz respeito às suas interações biológicas com células do ligamento periodontal humano. Ao comparar três cimentos endodônticos à base de silicato de cálcio, com ênfase em um deles que contém magnésio em sua formulação, foi possível observar que as diferentes composições modulam de maneira distinta o metabolismo celular, a proliferação e a expressão de marcadores genéticos relacionados à osteogênese.

Dentre os cimentos avaliados, o material enriquecido com magnésio apresentou desempenho superior em aspectos fundamentais para a regeneração tecidual, como a estimulação do metabolismo mitocondrial e o aumento na expressão de genes envolvidos tanto na proliferação celular quanto na diferenciação osteogênica. Esses achados sugerem que a presença de magnésio pode exercer um papel regulador positivo na resposta das células-tronco do ligamento periodontal, favorecendo um ambiente propício à reparação periapical.

Mais do que simplesmente vedar o sistema de canais radiculares, os cimentos endodônticos modernos devem contribuir ativamente para a regeneração dos tecidos envolvidos. Nesse sentido, o presente estudo destaca a relevância de estratégias que combinem propriedades físico-químicas adequadas com a capacidade de estimular vias biológicas de reparo, como a osteogênese induzida por sinalização celular.

A resposta biológica dos cimentos endodônticos deve ser considerada um parâmetro tão relevante quanto sua resistência, manipulação e capacidade de vedamento. Em casos de extrusão acidental ou de íntimo contato com os tecidos periapicais, a bioatividade do material pode ser determinante para o sucesso a longo prazo do tratamento. Os dados aqui apresentados contribuem para essa compreensão e indicam que a modificação da composição dos cimentos com elementos como o magnésio pode representar um avanço significativo na odontologia regenerativa.

Por fim, os achados deste estudo ampliam o conhecimento sobre a performance biológica de cimentos endodônticos biocerâmicos e fornecem subsídios importantes para a tomada de decisão clínica baseada em evidências. Além disso, reforçam a necessidade de continuidade nas investigações, especialmente por meio de estudos *in vivo* e clínicos, que avaliem os efeitos desses materiais em contextos mais complexos e dinâmicos. Assim, será possível consolidar uma nova geração de biomateriais endodônticos, capazes de aliar eficiência técnica e estímulo biológico à regeneração dos tecidos dentários.

## REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Asawaworarit W, Pinyosopon T, Kijssamanmith K. Comparison of apical sealing ability of bioceramic sealer and epoxy resin-based sealer using the fluid filtration technique and scanning electron microscopy. *J Dent Sci.* 2020;15(2):186-92.
2. Sanz JL, Lopez-Garcia S, Lozano A, Pecci-Lloret MP, Llana C, Guerrero-Girones J, et al. Microstructural composition, ion release, and bioactive potential of new premixed calcium silicate-based endodontic sealers indicated for warm vertical compaction technique. *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):1451-62.
3. Lopez-Garcia S, Sanz JL, Murcia L, Garcia-Bernal D, Lozano A, Forner L, et al. Assessment of the anti-inflammatory and biological properties of Bioroot Flow: A novel bioceramic sealer. *Tissue Cell.* 2024;88:102391.
4. Mora A, Garcia-Bernal D, Rodriguez-Lozano FJ, Sanz JL, Forner L, Ghilotti J, et al. Biocompatibility, bioactivity and immunomodulatory properties of three calcium silicate-based sealers: an *in vitro* study on hPDLSCs. *Clin Oral Investig.* 2024;28(8):416.
5. Nagpal R, Taneja S, Bhalla VK. The effect of bioactive glass-based, bioceramic based and epoxy amine resin based root canal sealers on post-obturation pain: A double blinded randomized controlled trial. *J Conserv Dent Endod.* 2024;27(6):591-7.
6. Silva EJ, Santos CC, Zaia AA. Long-term cytotoxic effects of contemporary root canal sealers. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(1):43-7.
7. Ferreira RS, da Silva RA, Feltran GDS, da Silva EP, de Assis RIF, Rovai ES, et al. JARID1B represses the osteogenic potential of human periodontal ligament mesenchymal cells. *Oral Dis.* 2023.
8. Assis RIF, Racca F, Ferreira RS, Ruiz KGS, da Silva RA, Clokie SJH, et al. Osteogenic Commitment of Human Periodontal Ligament Cells Is Predetermined by Methylation, Chromatin Accessibility and Expression of Key Transcription Factors. *Cells.* 2022;11(7).
9. Assis RIF, Schmidt AG, Racca F, da Silva RA, Zambuzzi WF, Silverio KG, et al. DNMT1 Inhibitor Restores RUNX2 Expression and Mineralization in Periodontal Ligament Cells. *DNA Cell Biol.* 2021;40(5):662-74.
10. Dan Y, Radic N, Gay M, Fernandez-Torras A, Arauz G, Vilaseca M, et al. Characterization of p38alpha Signaling Networks in Cancer Cells Using Quantitative Proteomics and Phosphoproteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2023;22(4):100527.
11. Zhu S, Chen W, Masson A, Li YP. Cell signaling and transcriptional regulation of osteoblast lineage commitment, differentiation, bone formation, and homeostasis. *Cell Discov.* 2024;10(1):71.
12. Lumbikananda S, Tikhanarak K, Pongjantarasatian S, Trachoo V, Namangkalakul W, Osathanon T. Osteogenic Induction Activity of Magnesium Chloride on Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Int Dent J.* 2025;75(2):1431-40.

13. Zhang Z, Gong N, Wang Y, Xu L, Zhao S, Liu Y, et al. Impact of Strontium, Magnesium, and Zinc Ions on the *In Vitro* Osteogenesis of Maxillary Sinus Membrane Stem Cells. *Biol Trace Elem Res.* 2025;203(4):1922-33.