



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Comparação da libertação de iões de cálcio
entre o Agregado de Trióxido Mineral (MTA)
e o Biodentine.
Revisão Sistemática Integrativa.**

Laura Patrizia Arsie

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

—

Gandra, junho de 2023



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Laura Patrizia Arsie

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)**

**Comparação da libertação de iões de cálcio
entre o Agregado de Trióxido Mineral (MTA)
e o Biodentine.
Revisão Sistemática Integrativa.**

Trabalho realizado sob a Orientação de
Sónia Ferreira

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Agradecimentos

Cheguei ao final destes maravilhosos anos de universidade.

Anos nos quais conheci pessoas que enriqueceram a minha bagagem cultural, anos nos quais criei laços indissolúveis e cultivei relacionamentos especiais.

As primeiras pessoas que devo agradecer pela conquista deste grande marco são a minha família: minha mãe Paola, meu pai Carlo e a minha irmã Franca.

Pai, tu és a pessoa mais forte que eu conheço e aquele que eu mais admiro.

Mãe, sempre foste a que mais me apoiou e a melhor mulher que conheço.

Franca, és a melhor irmã que eu poderia desejar e a minha maior mentora; espero um dia tornar-me uma mulher forte e independente como tu.

De cada um de vocês, sempre obtive grandes ensinamentos e graças a vocês hoje pude realizar um dos meus grandes sonhos.

Agradeço aos meus lindos pequenos sobrinhos: Carlo e Vittorio, que, sem saberem, sempre me deram muita força e alegria, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço às minhas três tias especiais: Sonia, Rosanna e Odilia, que desde pequena me apoiaram e cuidaram de mim.

Agradeço às minhas melhores amigas: Carlotta, Sofia, Elena e Mariavittoria, não importa o quão distantes estejamos ou quanto tempo passe, sempre estivemos lá umas para as outras, e hoje estou feliz em compartilhar este dia especial com vocês.

Um enorme agradecimento a todas as pessoas que tornaram estes anos universitários únicos: Giovanni S., obrigada por teres sido o meu pilar nesses anos, estou feliz por termos compartilhado esta jornada juntos, e estou feliz que a nossa amizade seja tão forte a ponto de continuar mesmo após este percurso.

Arianna e Giulia, obrigada por compartilharem tantos momentos comigo, os bons e os maus, enfrentámos tudo juntas e tenho a certeza de que este vínculo perdurará ao longo do tempo.

Cleopatra, ajudaste-me a crescer, tanto como pessoa quanto como estudante; graças a ti, superei muitos desafios; para mim, és como uma irmã.

Agradeço a Hillary, Erika, Federica, Martina, Jessica e Prudenza, por compartilharem muitas aventuras e momentos especiais.

Stefano, Mario, Giovanni M., Giuseppe, Nicola, Andrea, Tommaso e todos os outros, por me prepararem sempre a comida em primeiro lugar, mas acima de tudo, por me fazerem rir e divertir com as melhores noites nestes anos.

E obrigada a todos os meus colegas de universidade... vocês tornaram estes anos inesquecíveis. Espero poder alcançar outros objetivos e continuar a ter todas estas pessoas que hoje agradeço a meu lado.

Resumo

Introdução: O desempenho dos materiais de obturação biocerâmicos é amplamente atribuído à sua bioatividade, ou seja, a capacidade de libertar íons de cálcio, íons hidroxilo e produzir precipitados cristalinos semelhantes à hidroxiapatita quando em contato com fluidos fisiológicos contendo fosfato, fundamental na regeneração e cicatrização dos tecidos.

O Agregado de Trióxido Mineral (MTA) e o Biodentine são dois materiais de referência no que respeita à bioatividade.

Objetivo: O objetivo deste trabalho, é através de uma revisão sistemática integrativa comparar a libertação de íons de cálcio entre o MTA e o Biodentine.

Materiais e métodos: Foi realizada uma pesquisa avançada na *PUBMED* utilizando uma combinação de palavra-chave: *Biodentine, MTA, Calcium Ion, Hydroxyl Ion, Release e pH*.

Resultados: A pesquisa identificou 312 artigos, dos quais 23 foram selecionados para este estudo. Os artigos escolhidos ofereceram dados sobre propriedades físico-químicas, libertação de íons de cálcio, alterações volumétricas e influência do pH nas propriedades do Biodentine e do MTA.

Discussão: Os níveis alcalinos de pH e os íons de cálcio detetados nos tecidos periapicais são considerados essenciais para a deposição de tecidos duros. A capacidade de libertar íons de cálcio (Ca^{2+}) de um cimento Biocerâmico e produzir precipitados cristalinos semelhantes à hidroxiapatita quando em contato com fluidos fisiológicos contendo fosfato, é fundamental para a regeneração e cicatrização dos tecidos.

Conclusão: A maioria dos estudos selecionados demonstram que o Biodentine libertou mais íons de cálcio do que o agregado de trióxido mineral (MTA).

PALAVRAS-CHAVE: *Biodentine, MTA, Calcium Ion, Hydroxyl Ion, Release e pH*.

Abstract

Introduction: The performance of bioceramic obturation materials is widely attributed to their bioactivity, that is, the ability to release calcium ions, and hydroxyl ions, and produce crystalline precipitates like hydroxyapatite when in contact with physiological fluids containing phosphate, which is crucial for tissue regeneration and healing.

Mineral Trioxide Aggregate (MTA) and Biodentine are two reference materials in terms of bioactivity.

Objective: This study aims to compare the release of calcium ions between mineral trioxide aggregate (MTA) and Biodentine through a literature review.

Materials and methods: An advanced search was conducted on PUBMED using a combination of keywords: *Biodentine, MTA, Calcium Ion, Hydroxyl Ion, Release, and pH.*

Results: The search identified 312 articles, of which 23 were selected for this study. The selected articles offered data on physicochemical properties, calcium ion release, volumetric changes, and the influence of pH on the properties of Biodentine and MTA.

Discussion: Alkaline pH levels and calcium ions detected in periapical tissues are considered essential for hard tissue deposition. The ability to release calcium ions (Ca²⁺) from a bioceramic cement and produce crystalline precipitates like hydroxyapatite when in contact with phosphate-containing physiological fluids is critical for tissue regeneration and healing.

Conclusion: Most of the selected studies demonstrate that Biodentine released more calcium ions than mineral trioxide aggregate (MTA).

Keywords: *Biodentine, MTA, Calcium Ion, Hydroxyl Ion, Release, and pH.*

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Objetivo.....	2
3. Materiais e métodos.....	3
4. Resultados	4
5. Discussão.....	13
6. Conclusão.....	19
7. Bibliografia.....	20

Índice das figuras

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.....	5
--	---

Índice das tabelas

Tabela 1- tabela dos resultados da pesquisa e artigos utilizados.....	4
---	---

Tabela 2- Artigos encontrados e suas características.....	7
---	---

LISTA DE ABREVIATURAS:

MTA- Agregado de Trióxido Mineral

BD- Biodentine

PBS- Solução salina tamponada com fosfato

Ca²⁺- Iões de cálcio

OH⁻ -Iões hidroxilo

MTA-A- MTA-Angelus

MTA-HP- MTA Repair HP

TSC- Cimentos de silicato tricálcico

Vol- volume

ESA- área de superfície exposta

Ca (OH)₂- hidróxido de cálcio

ESRRM- EndoSequence Root Repair

TAP- pasta tripla antibiótica

micro-CT- micro-computorizada

Vf- volume

WR- Well-Root PT

CERD-cálcio tricálcico contendo diclofenac de sódio

BS- Capeamento Tech Biosealer

TCS- silicato tricálcico

TF-RRM- Material de reparação radicular de preenchimento total

hDPSCs- células estaminais da polpa dentária humana

1. Introdução

O tratamento endodôntico tem como principal objetivo a eliminação de bactérias patogênicas e a inativação das suas endotoxinas através da combinação da instrumentação mecânica e da desinfecção química do sistema de canais radiculares, com o objetivo de selar hermeticamente o ápex, curar a periodontite apical e impedir a entrada de microrganismos e posterior reinfecção (1).

Um material de reparação endodôntica ideal deve, portanto, selar as vias de comunicação entre o sistema de canais radiculares e os tecidos circundantes (2).

Estes materiais estão em contacto com os tecidos peri-radiculares, pelo que devem ter uma boa capacidade de selamento e ser biocompatíveis para promover a cicatrização (3).

Ao longo dos anos foram melhorados e introduzidos novos materiais para o tratamento endodôntico.

Em 1993, Torabinejad introduziu o Agregado de Trióxido Mineral (MTA) no tratamento endodôntico. Os seus principais componentes são, silicato tricálcico, aluminato tricálcico, óxido tricálcico e óxido de silicato, além de pequenas quantidades de outros óxidos minerais e da adição do óxido de bismuto (2).

O desempenho dos materiais de silicato de cálcio é amplamente atribuído à sua bioatividade, ou seja, a capacidade de libertar iões de cálcio (Ca^{2+}), iões hidroxilo e produzir precipitados cristalinos semelhantes à hidroxiapatita quando em contato com fluidos fisiológicos contendo fosfato, fundamental na regeneração e cicatrização dos tecidos (4). A libertação de fosfatase alcalina e proteína morfogenética óssea 2, necessárias para o processo de mineralização, é estimulada pela libertação de iões hidroxilo.(5)

Os cimentos à base de silicato de cálcio parecem ter propriedades como; bom selamento, boa capacidade de presa na presença de fluidos, bioatividade com a libertação de iões que atuam como sinais epigenéticos e boas propriedades biológicas (3).

As modificações epigenéticas podem influenciar a expressão de genes envolvidos na diferenciação celular, proliferação celular, resposta imunológica e regeneração tecidual. Portanto, é possível que os sinais epigenéticos estejam envolvidos nos mecanismos pelos quais os materiais à base de silicato de cálcio e hidróxido de cálcio promovem a formação de dentina reparadora e a regeneração do tecido pulpar (6).

Mais recentemente, o Biodentine desenvolvido pela Septodont (Saint Maur des Fosses, France) é um material à base de Silicato de Cálcio que mantém as boas propriedades do MTA, mas, de mais fácil manuseamento, melhor capacidade de selamento, mais biocompatível, menor coloração e menor tempo de presa (7).

Foi introduzido como substituto da dentina sob restaurações, mas devido às suas propriedades de maior resistência à compressão, resistência de união push-out, biocompatibilidade, bioatividade e biomineralização foi rapidamente utilizado como cimento endodôntico de reparação e na terapia pulpar vital (8,9).

2. **Objetivo**

O objetivo deste trabalho é através de uma revisão sistemática integrativa, comparar a libertação de iões de cálcio entre o Agregado de Trióxido Mineral (MTA) e o Biodentine.

Colocou-se a hipótese de que o Biodentine liberta maior quantidade de iões de cálcio do que o MTA.

3. Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no motor de busca *PubMed* (via National Library of Medicine) de publicações datadas entre os anos 2013 e 2023, definindo um período de 10 anos nos estudos pesquisados. Foram utilizadas as palavras-chave: *Biodentine*, *MTA*, *Calcium Ion*, *Hydroxyl Ion*, *Release* e *pH*.

As diferentes combinações feitas para a realização da pesquisa foram: *Biodentine AND MTA AND ion release*, *Biodentine AND MTA AND pH*; *Biodentine AND pH*; *calcium ion AND hydroxyl ion AND release AND Biodentine*. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos publicados entre 2013 e 2023 que envolvem artigos escritos em inglês, estudos clínicos *in vitro* e *ex vivo* que abordam o tema visado.

Os critérios de exclusão foram: artigos sem resumo, teses e dissertações, revisões sistemáticas, revisões da literatura, artigos com títulos e/ou resumos que não eram relevantes para o tema e artigos cujo idioma não fosse o inglês.

Uma pesquisa avançada na base de dados foi realizada utilizando as diferentes combinações das palavras-chave anteriormente referidas e os artigos duplicados foram removidos pela ferramenta de citação Mendeley. O título e o resumo dos artigos identificados como potencialmente relevantes foram analisados para determinar se cumpriam o objetivo do estudo. Os estudos potencialmente elegíveis que preenchiam os critérios de inclusão foram lidos na íntegra e avaliados quanto à sua elegibilidade. Uma pesquisa manual na lista de referências dos artigos selecionados também foi levada a cabo. A seguinte informação foi extraída de cada artigo e organizada numa tabela: Autor; Ano de publicação; Tipo de artigo; Objetivo; Materiais e Métodos; Resultados e Conclusão.

4. Resultados

A pesquisa inicial resultou na identificação de 312 artigos e após remoção dos duplicados restaram 186. Destes, 148 foram eliminados pela leitura do título e *abstract*, por não obedecerem aos critérios de elegibilidade. Apenas 38 artigos foram selecionados para a segunda fase de seleção, através da avaliação do texto completo. Após a leitura total dos mesmos, foram selecionados 23 artigos aplicando os conteúdos definidos pelos critérios de inclusão.

Base de Dados	Chaves de Busca	Artigos Identificados	Artigos Selecionados
PubMed	((Biodentine) AND (MTA)) AND (ion release)	35	5
PubMed	((Biodentine) AND (MTA)) AND (PH)	100	7
PubMed	(Biodentine) AND (PH)	171	9
PubMed	((calcium ion) AND (hydroxyl ion)) AND (release)) AND (Biodentine)	6	2

Tabela 1- tabela dos resultados da pesquisa e artigos utilizados

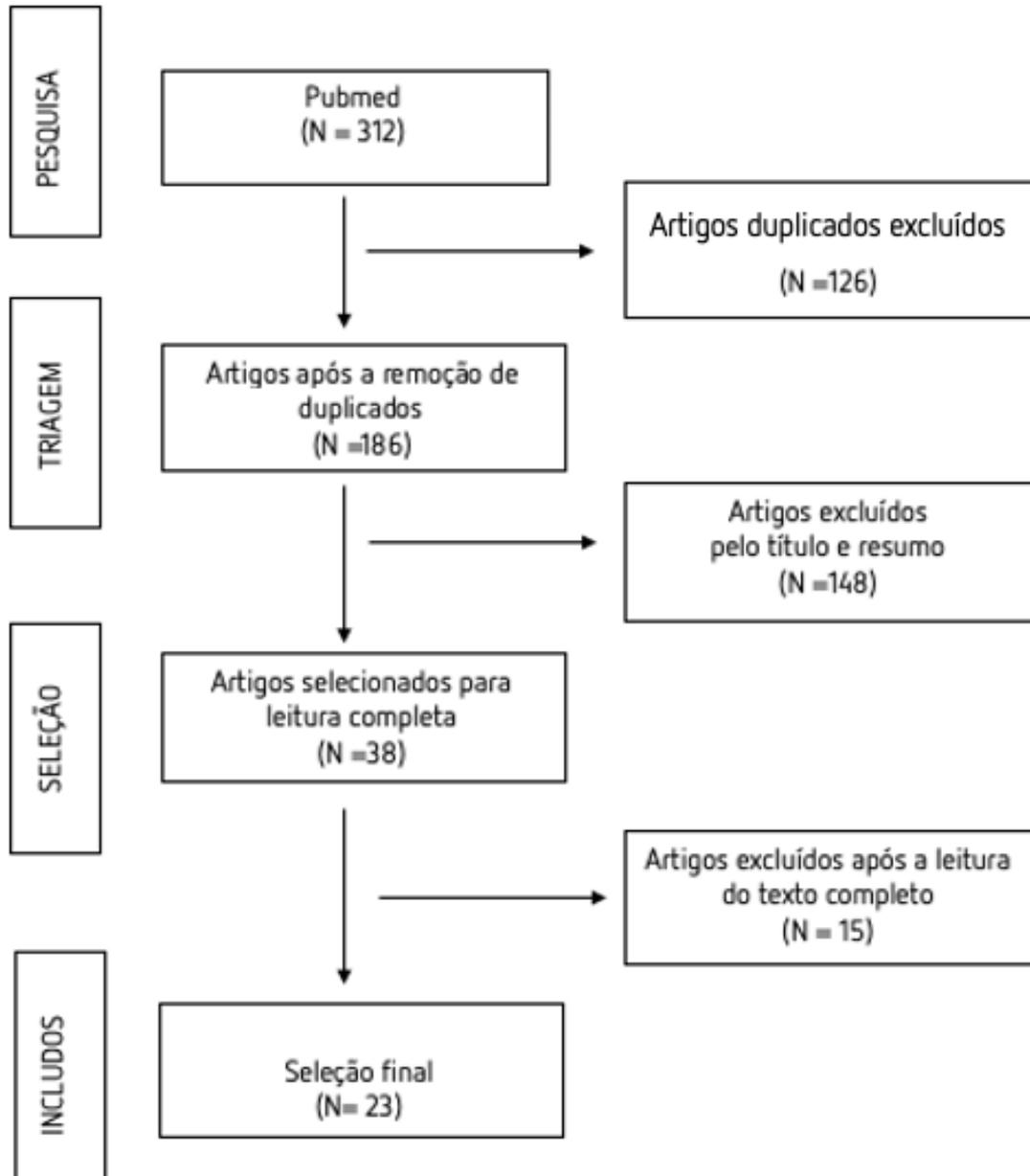


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.

Dos 23 artigos escolhidos, 4 (17,39%) (1,3,7,10) comparam as propriedades físico-químicas do Biodentine e do Agregado de Trióxido Mineral (MTA) , 13 (56,52%)(4–6,9,11–19) investigaram a libertação de iões de cálcio dos materiais endodônticos à base de silicato de cálcio, 5 artigos (21,73%) (2,8,20–22) avaliam a influencia do pH ácido nas propriedades do Biodentine e do MTA e 1 artigo (4,34%) (23) compara as alterações volumétricas de três cimentos de silicato de cálcio após colocação sob diferentes condições de pH.

Os resultados dos artigos selecionados são escritos na Tabela 2 e brevemente descritos nestes pontos:

- O Agregado Trióxido de Cálcio e o Biodentine mostram propriedades físico-químicas e radiopacidade adequadas (1).
- A maioria dos estudos referem que o Biodentine liberta mais iões de cálcio do que o MTA (4,6,9,12–15,18,19).
- O MTA Plus mostrou uma capacidade mais prolongada de libertar iões de cálcio e aumentar o pH local para valores alcalinos em comparação com o MTA ProRoot e o Dycal (11).
- O Biodentine parece mais apropriado para ser utilizado num ambiente ácido em comparação com o agregado de trióxido mineral porque manteve uma estrutura mais estável e resistente (2,20).
- Também se registou uma diminuição no Ca (OH)_2 quando o Biodentine é exposto ao ácido (21).
- O MTA mostrou uma diminuição significativa na microdureza de superfície após a exposição prolongada ao pH ácido (8).
- O Biodentine apresenta os maiores valores de microdureza em todos os valores de pH, independente do tempo de avaliação (8).

AUTOR ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	MATERIAIS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Amr M.E. et. al. 2014 (20)	Estudo experimental (in vitro)	Avaliar o Biodentine e o Agregado de Trióxido Mineral branco (MTA) após exposição a uma gama de pH ácidos.	- Agregado de trióxido mineral branco (MTA) - Biodentine	O Agregado de trióxido mineral branco pareceu ser mais sensível a ambientes de pH ácido do que o Biodentine.	O Biodentine parece ser mais apropriado para ser utilizado em ambientes ácidos comparativamente ao MTA.
Maria G.G. et. al. 2014 (6)	Estudo comparativo	As propriedades físico-químicas dos cimentos de silicato de cálcio novos e antigos foram comparadas aos biomateriais convencionais de hidróxido de cálcio para o capeamento pulpar.	Calxyl, Dycal, Life, Lime-Lite ProRoot MTA, MTA Angelus, MTA Plus, Biodentine, Tech Biosealer TheraCal	Libertação de iões de hidróxido de cálcio. -Tech Biosealer (162,7±28,2 ^{A.g}), -MTA Plus (46,6±12,8 ^{A.f}) -Biodentine (95,3±13,0 ^{A.e})	A alta taxa de libertação de iões de cálcio e a rápida formação de apatita podem explicar o papel dos biomateriais de silicato de cálcio como a base para induzir a formação de novas pontes dentinárias e a cicatrização clínica.
Maria G. G. et. al. 2014 (11)	Estudo experimental (in vitro)	Avaliar a libertação de iões de cálcio, alteração do pH, solubilidade, absorção de água, porosidade, morfologia da superfície capacidade de formação de apatite após imersão em fluido.	-MTA Plus -ProRoot MTA -Dycal (Dentsply Caulk)	-Os 3 materiais criaram um pH alcalino ao fim de 3 horas, que se prolongou por 28 dias. -O MTA Plus teve uma maior libertação de iões de cálcio. -O MTA Plus causou a precipitação de uma camada aparente de fosfato de cálcio.	O MTA Plus mostrou capacidade prolongada de libertar cálcio e aumentar o pH local para valores alcalinos.
Dawood A. E. et.al. 2015 (12)	Estudo comparativo	Comparar as propriedades da adição da Caseína fosfopeptídeo-fosfato de cálcio amorfo com o Biodentine e o MTA.	-Biodentine -MTA -MTA Angelus -Caseína fosfopeptídeo-fosfato de cálcio amorfo	A adição de 0,5% de caseína fosfopeptídeo-fosfato de cálcio amorfo aumentou o Ca (2+) libertado pelo - Biodentine (após 168 e 336 h), -MTA Angelus (após 168 h) - MTA (após 72 h). O Biodentine libertou mais Ca (2+) nas fases iniciais, um tempo de presa mais curto e propriedades mecânicas mais elevadas.	Até 1,0% de caseína fosfopeptídeo-fosfato de cálcio amorfo adicionado, o Biodentine melhora a libertação de Ca (2+). Adição de 0,5% no MTA Angelus e no MTA melhora a libertação de Ca (2+) sem alterar as propriedades mecânicas e a solubilidade.
Natale L.C. et. al. 2015	Estudo comparativo	Comparar a libertação iónica e as	- Dycal - MTA Angelus	Libertação de iões de cálcio	O Biodentine tem uma resistência e um módulo substancialmente mais

(13)		propriedades mecânicas de um cimento de hidróxido de cálcio (Dycal) e dois cimentos de silicato de cálcio (MTA Angelus e Biodentine).	- Biodentine	- Dycal < silicatos de cálcio (P<0,001). - A pH 5,5 MTA Angelus > Dycal (P<0,01), - A pH 7,0 Biodentine > Dycal 7,0 (P<0,01).	elevados do MTA Angelus e Dycal, os quais demonstraram baixa capacidade de suportar tensões.
Matteo C. et. al. 2015 (3)	Estudo comparativo	Avaliar e comparar as propriedades biológicas e físico-químicas de quatro diferentes materiais retrobturadores.	- Biodentine. - MTA-Angelus, - ProRoot MTA - IRM		As diferenças apresentadas pelos materiais retro obturadores testados não cobrem completamente as solicitações clínicas ideais.
Merve K.A. et. al. 2017 (14)	Estudo comparativo	Avaliar e comparar a libertação de iões de cálcio (Ca ²⁺) e hidróxido (OH ⁻) de 4 materiais de capeamento pulpar.	- MTA - Biodentine, - TheraCal LC - Calsimol.	Biodentine e TheraCal LC foram superiores aos dos outros materiais (p<0,05). No (Ca ²⁺). O Biodentine apresentou as maiores taxas de iões OH ⁻ no período de exame de 24 horas, diminuindo gradualmente em seguida. (p<0,05).	Materiais de silicato tricálcico como o Biodentine e o TheraCal LC podem ser preferíveis para o capeamento pulpar indireto por causa da sua estimulação na formação de tecido duro.
Pushpa S. et.al. 2018 (2)	Estudo experimental (in vitro)	Avaliar o efeito de ambientes ácidos, neutros e alcalinos na solubilidade do agregado mineral trióxido branco (MTA) e do Biodentine.	- MTA - Biodentine	Tanto o MTA como o Biodentine mostraram solubilidade mais elevada a pH ácido com valores médios de solubilidade acumulada de 5,4235±0,1834 e 10,7516±0,0639. Em todos os tempos de exposição, o Biodentine era significativamente mais solúvel do que o agregado mineral trióxido (P<0,001).	O ambiente ácido peri apical comprometeu a solubilidade tanto do MTA como do Biodentine, afetando as suas características de selamento em aplicações clínicas tais como procedimentos de reparação de perfurações.
Sivaprakash R. et.al. 2018 (15)	Estudo experimental (in vitro)	O objetivo deste estudo foi determinar o efeito do volume (Vol), área de superfície exposta (ESA) e pH do meio circundante na libertação de iões de cálcio.	- Biodentine - ProRoot MTA - Medcem MTA - Cimentos de silicato tricálcico (TSC)	A mudança de pH, a libertação de iões de cálcio a curto prazo e a taxa na qual a libertação de iões de cálcio atinge o máximo dependia da área de superfície exposta (p < 0,05), enquanto a libertação máxima de iões de cálcio dependia do Vol de	O Biodentine libertou mais iões de cálcio do que ProRoot white MTA e Medcem MTA independentement e do pH do ambiente. Um pH alcalino no canal radicular seria prejudicial para a libertação de iões de cálcio dos cimentos endodônticos à base de silicato tricálcico.

				cimentos de silicato tricálcico ($p < 0,05$) e foi significativamente maior em solução ácida seguida por solução neutra e alcalina ($p < 0,05$).	
Ramiro M.Q. et. al. 2018 (7)	Estudo comparativo	Comparar a reação do tecido ósseo, tempo de fixação, solubilidade e pH de NeoMTA Plus, Biodentine e MTA Angelus (MTA-A).	- NeoMTA Plus, - Biodentine - MTA Angelus.	- Biodentine mostrou um pH mais elevado nos períodos avaliados em comparação com os outros materiais ($P < 0,05$).	NeoMTA Plus, Biodentine e MTA-A apresentaram tempo de presa satisfatório, alta perda de massa, pH alcalino e permitiram a reparação óssea.
Do Carmo SS et. al. 2018 (16)	Estudo experimental (in vitro)	Avaliar MTA, Biodentine e formulações de cimentos de aluminato de cálcio em termos da sua capacidade de libertar iões de Ca^{2+} e formar precipitados após imersão de curto prazo em solução salina tamponada (PBS) e a sua influência na resistência de união à cavidade retrógrada.	- MTA - Biodentine - Cimentos de aluminato de cálcio	- Diminuição gradual nas concentrações de Ca^{2+} e pH de todas as soluções. - Todos os cimentos sem contato com a solução revelaram valores de resistência de união significativamente menores do que aqueles em contato com a solução ($P < 0,05$).	Todos os materiais analisados foram associados à precipitação de cristais após 14 dias de contato com solução salina tamponada, indicado por diferentes fases de formação de hidroxiapatita, o que também aumentou a resistência ao deslocamento do material de cavidades apicais.
Ashofteh Y. K. et.al. 2019 (21)	Estudo experimental (in vitro)	Analisar a microestrutura e as estruturas cristalinas do ProRoot MTA, Biodentine, CEM Cement e Retro MTA quando expostos a solução salina tamponada com fosfato, ácido butírico e sangue.	- ProRoot MTA - Biodentine -CEM Cement - Retro MTA	O pico de hidróxido de cálcio ($Ca(OH)_2$) no ProRoot MTA, CEM Cement e Retro MTA expostos a sangue e ácido foram menores do que os espécimes expostos à solução salina tamponada com fosfato (PBS). O pico de $Ca(OH)_2$ observado nas amostras de Biodentine expostas ao sangue foi semelhante ao das amostras expostas ao PBS.	A exposição ao sangue ou pH ácido diminuiu a formação de cristais de $Ca(OH)_2$ no ProRoot MTA, CEM Cement e Retro MTA. No entanto, uma diminuição no $Ca(OH)_2$ só foi observada quando o Biodentine foi exposto ao ácido.
Ranjdar M.T. et. al. 2020	Estudo experimental (in vitro)	Avaliação da bioatividade e das propriedades	- MM-MTA - EndoSequence Root Repair	Os materiais mostraram pH alcalino e a capacidade de	O Biodentine e EndoSequence Root Repair mostraram uma

(4)		físico-químicas de três materiais endodônticos à base de silicato de cálcio.	- Biodentine	libertar iões de cálcio; -Concentrações de iões de cálcio libertados: Biodentine e ESRRM > MM-MTA (P < 0,05).	maior libertação de iões de cálcio.
Pooja N.M. et. al. 2020 (17)	Estudo comparativo	Avaliar e comparar o cálcio libertado de tampões apicais formados por MTA, Biodentine e EndoSequence RRM com e sem incorporação de 2% de pasta tripla antibiótica (TAP).	- Grupo A: MTA + 2% TAP - Grupo B: MTA, - Grupo C: Biodentine + 2% TAP - Grupo D: Biodentine - Grupo E: EndoSequence RRM + 2% TAP - Grupo F: EndoSequence RRM	Libertação de cálcio: Grupo E > Grupo F (P < 0,05), Grupo C > Grupo D Grupo A > Grupo B (P < 0,05) nos dias 7, 15 e 30.	A incorporação de 2% de pasta tripla antibiótica resulta num aumento de iões de cálcio libertados pelo MTA, o Biodentine e EndoSequence RRM.
So Y.K. et.al. 2020 (23)	Estudo comparativo	Comparar as alterações volumétricas de três cimentos de silicato de cálcio sob diferentes condições de pH por tomografia micro-computorizada (micro-CT).	- Biodentine - Endocem MTA - ProRoot MTA	Biodentine e Endocem MTA tinham um rácio de volume mais baixo (Vf %) no ambiente ácido do que no ambiente salino (pH = 5,4). Entretanto, a relação de volume do grupo ProRoot MTA não diferiu significativamente entre os dois ambientes de presa.	A razão Vf dos cimentos Biodentine e Endocem MTA foi significativamente mais baixa no ambiente ácido do que no ambiente salino. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no rácio Vf do MTA ProRoot entre os dois ambientes de fixação.
Akinci L et.al. 2020 (22)	Estudo experimental (in vitro)	Avaliar as propriedades físicas de cimentos à base de silicato de cálcio como obturação retrógrada em diferentes condições de pH e sangue usando micro-CT.	- ProRoot MTA -MTA-Angelus - Biodentine	O ambiente ácido (pH 7,0) teve um efeito negativo enquanto todos os materiais tiveram uma alta perda de volume num ambiente ácido. O Biodentine teve uma perda de volume relativamente maior.	O Biodentine tem a maior percentagem de perda de volume e densidade após o tratamento em meio ácido.
Inas M A.S. et. al. 2021 (18)	Estudo comparativo	Comparar a bio interatividade, porosidade, sorção de água, solubilidade, resistência à compressão, resistência ao cisalhamento,	- MTA - Biodentine -Capeamento Tech Biosealer (BS)	Libertação e alcalinização de iões ((Ca ²⁺), que diminuíram com o tempo de imersão. - O Biodentine mostrou libertação de (Ca²⁺) muito elevada tanto no	MTA, Biodentine e capeamento Tech Biosealer são materiais bio-interactivos que possuem a capacidade de libertar iões e formar depósitos de fosfato de cálcio.

		a capacidade de formação de apatita de três materiais de cobertura à base de silicato de cálcio.		curto (3 h) como no longo prazo (28 dias).	
Koral B. et.al. 2021 (8)	Estudo comparativo	Comparar os valores de microdureza do MTA-ProRoot, Biodentine e material de reparo radicular de preenchimento o total (TF-RRM) Putty em pH e tempos variados.	- MTA ProRoot - Biodentine -Material de reparo radicular de preenchimento total (TF-RRM) Putty.	O baixo pH causou uma diminuição nos valores de microdureza de todas as amostras. A microdureza superficial aumentou com o tempo total (P<0,0001). Os valores de microdureza do Biodentine foram maiores.	O Biodentine apresentou os maiores valores de microdureza em todos os valores de pH, independente do tempo de avaliação.
Elanagai R. et.al. 2021 (19)	Estudo experimental (in vitro)	Identificar a concentração extracelular de Ca ²⁺ , pH e capacidade de mineralização das células estaminais da polpa dentária humana (hDPSCs) estimuladas com dois biomateriais diferentes à base de (silicato tricálcico) TCS: Biodentine e ProRoot MTA.	- Biodentine - ProRoot MTA	- O Biodentine libertou mais Ca ²⁺ no meio α . - A maior libertação de Ca ²⁺ resultou numa dinâmica intracelular alterada de Ca ²⁺ , que atingiu a maior amplitude máxima, tempo de subida mais rápido e aumento da área sob a curva das alterações de Ca ²⁺ em comparação com o ProRoot White MTA.	A dinâmica do Ca ²⁺ específico do biomaterial em células estaminais da polpa dentária humana determina a diferenciação e os resultados da mineralização, com o aumento da dinâmica do (Ca ²⁺) que melhora a mineralização.
Katarzyna K. et. al. 2022 (5)	Estudo experimental (in vitro)	Análise das propriedades alcalinizantes de seis biomateriais de silicato de cálcio endodôntico.	- TheraCal LC - MTA Plus, - Biodentine, - RetroMTA, - MTA Flow - OrthoMTA.	A análise dos materiais testados mostrou diferenças estatisticamente significativas em termos de mudanças de pH em função do tempo mostrou um aumento, gradual do pH de todos os materiais.	Todos os materiais testados mostraram uma libertação contínua de iões hidroxilo com um consequente aumento do pH até ao fim do tempo da experiência.
Maria M.C.G.O. et.al. 2022 (9)	Estudo experimental (in vitro)	Investigar as propriedades físico-químicas e biológicas de um cimento experimental de reparação à	- MTA - Biodentine -CERD	O Biodentine libertou mais iões de cálcio do que o MTA e CERD; contudo, não foi detetada qualquer diferença entre o MTA e o CERD. O	Não foram encontradas diferenças tanto na resposta inflamatória como na capacidade de mineralização para todos os cimentos.

		base de silicato de cálcio tricálcico contendo diclofenac de sódio (CERD).		Biodentine exibiu o pH mais elevado.	
Tarek et.al. 2022 (1)	A. Estudo experimental (in vitro)	O objetivo do presente estudo foi avaliar as propriedades físico-químicas e a atividade antibacteriana de três cimentos de silicato de cálcio.	-MTA Biorep "BR" -Biodentine -Well-Root PT (WR)	PH mais baixo para o Biodentine do que Well-Root PT e MTA Biorep ($p < 0,05$). A molhabilidade e a rugosidade do MTA Biorep foram superiores aos demais cimentos ($p < 0,05$). Biodentine foi mais solúvel que Well-Root PT e MTA Biorep ($p < 0,05$).	MTA Biorep, Biodentine e Well-Root PT, apresentaram alta atividade antibacteriana, formação de cristais de fosfato em PBS alcalino e solubilidade comparável.
Camila et.al. 2022 (10)	Z.R. Estudo comparativo	Comparar as propriedades físico-químicas do MTA Angelus (MTA-A), MTA Repair HP (MTA-HP) e Biodentine.	- MTA Angelus - MTA Repair - Biodentine	Todos os materiais apresentam um pH alcalino. Biodentine promoveu uma maior libertação de íons de cálcio na maior parte dos períodos experimentais.	MTA-Angelus, MTA Repair HP, e Biodentine mostraram propriedades físico-químicas e radiopacidade adequadas.

Tabela 2. Artigos encontrados e suas características.

5. Discussão

O tratamento endodôntico procura promover a desinfecção do sistema de canais radiculares, o selamento hermético do ápex, curar a periodontite apical e impedir a entrada de microrganismos e posterior reinfeção (1).

Um material de reparação endodôntica ideal deve, portanto, selar as vias de comunicação entre o sistema de canais radiculares e os tecidos circundantes (2).

Estes devem possuir biopropriedades específicas como biocompatibilidade, e bio interatividade (6).

Ao longo dos anos foram melhorados e introduzidos novos materiais para o tratamento endodôntico.

O agregado de trióxido mineral (MTA) foi desenvolvido por Parirokh e Torabinejad em 1993 para corrigir as deficiências dos materiais retro obturadores comumente usados (3). Inicialmente foi desenvolvido para selar perfurações radiculares e como material de obturação apical, no entanto, devido às suas características físico-químico e propriedades biológicas também tem sido indicado na terapia pulpar vital (10).

O MTA é um material de reparação, composto por partículas hidrofílicas finas de silicato di/tricálcio, aluminato tricálcico, óxido tricálcico e óxido de silicato (5).

Induz resultados satisfatórios, mesmo nos casos onde possa entrar em contato com tecido pulpar, fluidos ou sangue. No entanto, o longo tempo de presa, o difícil manuseamento, a possibilidade de descoloração dos dentes, menor resistência à compressão e flexão do que a dentina e preço elevado, são algumas desvantagens na sua utilização (7).

Em 2010, um novo material à base de silicato de cálcio, o Biodentine (BD), foi introduzido por Gilles e Olivier (2).

O Biodentine contém silicato tricálcico, carbonato de cálcio, carga de óxido, óxido de ferro e um radiopacificador (óxido de zircônio). O componente líquido contém cloreto de cálcio (CaCl_2) como acelerador de presa e um polímero hidrossolúvel que serve como agente redutor de água (1). É um material de presa rápida, adequado para a substituição da dentina e com propriedades adequadas, como baixa solubilidade, alta libertação de cálcio, curto tempo de presa, radiopacidade, propriedades de bio mineralização, biocompatibilidade, baixa citotoxicidade e resposta adequada quando em contato com tecidos conjuntivos (7,8).

A bioatividade de um biomaterial, ou seja, a sua capacidade de libertar iões de cálcio (Ca^{2+}) e produzir precipitados cristalinos semelhantes à apatita quando em contato com fluidos

fisiológicos contendo fosfato, desempenha um papel fundamental na regeneração e cicatrização dos tecidos (4).

Os precipitados são produzidos como resultado da dissolução do hidróxido de cálcio formado por reações de hidratação. O aumento resultante da alcalinidade pela libertação de iões de hidroxilo e da concentração de iões de cálcio, aumenta a supersaturação do fluido contendo fosfato em relação à apatita e, portanto, promove a precipitação (6). Assim como o MTA, o Biodentine apresenta formação de apatita após imersão em solução de fosfato, o que é indicativo da sua bioatividade (18).

A capacidade de libertar iões de cálcio e iões hidroxilo (OH^-), é um fator chave por exemplo para o sucesso da terapia pulpar vital devido à ação do cálcio na diferenciação das células pulpares e na mineralização do tecido duro. A libertação de iões depende da natureza das partículas minerais e da estrutura da rede do cimento responsável pela sorção e solubilidade da água, bem como da porosidade do material (5).

O MTA é rico em óxido de cálcio e na presença de água, o óxido de cálcio é convertido em hidróxido de cálcio que se dissocia em iões de cálcio e iões hidroxilo, aumentando o pH e as concentrações de Ca^{2+} (12).

Matteo C. et al. referem no seu estudo que o Biodentine apresenta uma resistência à compressão um pouco menor do que o MTA, mas possui maior facilidade de manipulação e menor tempo de presa (3). Este último resultado está de acordo com Ramiro M.Q. et al. (7) e Tarek A. et al. (1) cujos estudos indicam que o Biodentine apresenta um tempo de presa mais curto, o que pode ser benéfico em certas circunstâncias.

Uma outra propriedade avaliada nestes materiais é a solubilidade, uma vez que os materiais com alta solubilidade podem se degradar mais rapidamente num ambiente oral, comprometendo a sua estabilidade e o seu desempenho a longo prazo. Vários estudos selecionados referem que o MTA e o Biodentine apresentam uma solubilidade aceitável, com pouca perda de material ao longo do tempo (7,10).

A microdureza é outro fator que pode influenciar a resistência mecânica e a capacidade de suportar forças oclusais no ambiente oral. Tarek A. e colegas referem que o MTA e o Biodentine apresentam diferentes valores de microdureza, sendo o MTA geralmente mais duro em comparação com o Biodentine, enquanto Camila Z.R. et al. mostram que os dois cimentos apresentam valores de microdureza semelhantes, sugerindo uma resistência mecânica comparável entre os materiais (1,10).

Este estudo também mostra que tanto o MTA quanto o Biodentine apresentam pH alcalino, o que pode contribuir para a ação antimicrobiana e a estimulação da mineralização do tecido dentinário adjacente. O pH é um dos fatores que podem afetar significativamente o desempenho desses materiais em aplicações clínicas (10).

Amr M.E. et al. no seu trabalho discute como o pH ácido pode afetar a bio interatividade dos materiais, ou seja, a sua capacidade de interagir e estimular as células e os tecidos biológicos (20).

No estudo, o pH ácido é simulado por meio da imersão dos materiais em soluções ácidas, a fim de avaliar as alterações das suas propriedades.

Uma das propriedades afetadas pelo pH ácido é a solubilidade dos materiais e os resultados indicaram que o Biodentine apresentou menor solubilidade e menor perda de massa em comparação com o MTA.

Além disso, o Biodentine manteve uma estrutura mais estável e resistente ao ambiente ácido e pode ser uma escolha mais adequada nas situações em que o material estará exposto a um pH ácido, como em lesões pulpares ou em procedimentos endodônticos em ambientes inflamados.

A sua capacidade de resistir à dissolução e manter a sua integridade estrutural é benéfica para a longevidade e eficácia do tratamento (20).

Estos resultados corroboram com Pushpa S. et al. que, no seu estudo, indica que o longo tempo de presa do MTA favorece a sua solubilidade (2).

Quando o MTA entra em contato com fluidos tecidulares, íões de cálcio e íões hidroxilo são libertados a partir da molécula de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, aumentando o pH para aproximadamente 12,5. Estes níveis alcalinos de pH e os íões de cálcio detetados nos tecidos periapicais em torno do MTA são considerados essenciais para a deposição de tecidos duros (12).

O Biodentine pode ser uma opção mais favorável em ambientes com pH ácido, pois apresentou uma menor taxa de solubilidade em comparação com o MTA (14).

Em contrapartida, estudos demonstram que o Biodentine, quando exposto a um meio ácido sofre uma diminuição de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ e tem a maior percentagem de perda de volume e densidade após o tratamento em meio ácido, em comparação com o MTA (15).

Estes resultados ressaltam a importância de manter um equilíbrio adequado do pH durante os procedimentos clínicos: a criação de um ambiente mais neutro ou alcalino pode ajudar a

preservar as propriedades físicas e a estabilidade dos materiais, garantindo assim a sua eficácia clínica (21,22).

Koral B. et al. no seu estudo explica que o pH baixo é um fator importante que pode causar o insucesso da anestesia local e acrescenta que o Biodentine manteve a sua microdureza de superfície mesmo após exposição prolongada a pH ácido, enquanto o MTA mostrou uma diminuição significativa na microdureza da superfície (8).

Maria G.G. et al. investigaram a influência do pH no processo de libertação de iões e concluíram que o MTA ($46,6 \pm 12,8^{A,f}$) apresentou uma libertação lenta e gradual de iões de cálcio e hidróxido ao longo do tempo enquanto o Biodentine mostrou uma libertação mais rápida e inicialmente mais intensa desses iões ($95,3 \pm 13,0^{A,e}$) (6).

A maioria dos estudos selecionados indicam que o Biodentine liberta quantidades significativamente maiores de iões de cálcio em comparação com o MTA, quando imerso em solução salina tamponada com fosfato (PBS) e pode estar relacionada com a presença de um componente de silicato de cálcio e cloreto de cálcio no material (4,9,13,14,19).

No estudo de Dawood A. E. et al. a adição de cloreto de cálcio ao MTA aumenta a capacidade do MTA induzir a diferenciação osteoblástica por aumentar a libertação de Ca^{2+} . A capacidade de formar cristais de apatita pode induzir a diferenciação odontoblástica e a formação de dentina reparadora. Assim, a libertação de Ca^{2+} , melhora a resposta celular, a capacidade de formar tecidos duros e o subsequente sucesso clínico (12).

Merve K.A. e colegas observaram que o pó do Biodentine continha mais elementos de cálcio do que o MTA, enquanto Ranjdar M.T. et al. por sua vez, afirmam que a maior libertação de iões de cálcio do Biodentine pode estar relacionada com a presença de um componente de silicato de cálcio e que o cloreto de cálcio acelera a reação de hidratação e promove a deposição de fosfato de cálcio, mantendo um pH elevado sem comprometer a biocompatibilidade. Além disso, foi demonstrado que a presença de carbonato de cálcio desempenha um papel ativo na reação de hidratação, fornecendo locais de nucleação e acelerando a cinética de presa. Embora esses elementos também estejam presentes no MTA, a quantidade de iões de cálcio libertados pelo MTA diminui ao longo do tempo (4,14).

Os resultados do estudo de Sivaprakash R. et al. demonstraram que a quantidade de iões de cálcio libertados foi influenciada pela área da superfície exposta do material, quanto maior a área da superfície, maior a libertação de iões de cálcio. No mesmo estudo também se observou

que o volume dos cimentos de silicato tricálcico desempenhou um papel na libertação de iões de cálcio, onde, maior volume resultou em maior libertação (15).

Inas M A.S. et al. avaliaram ao longo do tempo a libertação de iões de cálcio, as propriedades químicas, o pH e a solubilidade dos cimentos de MTA e Biodentine.

Os resultados mostraram que todos os materiais avaliados apresentaram libertação de iões de cálcio ao longo do período de avaliação. No entanto, houve diferenças na quantidade de iões libertados entre os materiais, o Biodentine mostrou libertação de Ca^{2+} mais elevada tanto a curto (3 h, $96,68 \pm 7,5^{ba}$) como a longo prazo (28 dias, $32,8^{ac} \pm 6,6$) (18).

Um dos estudos selecionados avaliou a libertação de iões de cálcio entre os dois cimentos mais comuns à base de silicatos, o ProRoot MTA e o MTA Plus e foi o MTA Plus que mostrou ter uma capacidade mais prolongada de libertar iões de cálcio e aumentar o pH local para valores alcalinos. A libertação de iões está interligada com a porosidade, sorção de água, solubilidade e com a formação de minerais de cálcio e fósforo. O pó de silicato de cálcio mais fino pode explicar a maior libertação de iões no MTA Plus. (11).

As pastas triplas antibióticas contêm ciprofloxacina, metronidazol e minociclina/doxiciclina. A doxiciclina, um fármaco do grupo das tetraciclinas, tem tendência a formar quelatos com os iões de cálcio livres disponíveis que são libertados dos tampões apicais. Pooja N.M. et al. avaliaram a libertação de cálcio no MTA, Biodentine e EndoSequence RRM com e sem incorporação de 2% de pasta tripla antibiótica. Os resultados demonstram que a incorporação de 2% nos materiais de obturação de pasta tripla antibiótica aumenta a libertação de iões de cálcio (17).

A caseína fosfopeptídeo-fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP) é um material biocompatível com capacidade de estabilizar e libertar altas concentrações de Ca^{2+} . Dawood A.E. e colegas mostraram que a adição de 0,5% de CPP-ACP ao Biodentine, aumentou o Ca^{2+} libertado, mais do que no MTA. Os autores concluem que a utilização de CPP-ACP como aditivo pode levar a melhores resultados clínicos, promovendo a formação de tecidos duros e acelerando o processo de cicatrização (12).

A capacidade dos biomateriais em elevar o pH quando em contato com soluções aquosas foi avaliada por Katarzyna K. et al. nos seguintes biocerâmicos: MTA, Biodentine, BioRoot RCS, Angelus MTA, EndoSequence Root Repair Material e OrthoMTA.

Os resultados mostraram que todos os biomateriais apresentaram propriedades alcalinizantes, ou seja, foram capazes de elevar o pH das soluções aquosas e que a libertação de iões como o cálcio e o hidróxido, contribuem para o aumento do mesmo.

Entre os materiais testados, o MTA e o Biodentine apresentaram a maior capacidade de alcalinização, elevando o pH de forma significativa (5).

Carmo SS e colegas tiveram como objetivo no seu estudo, avaliar a influência dos depósitos minerais iniciais na resistência de aderência entre os cimentos e a dentina radicular. O estudo utilizou amostras de dentina radicular e diferentes tipos de cimentos à base de silicato e aluminato. Os cimentos foram aplicados nas amostras de dentina e foi permitida a formação de depósitos minerais iniciais. Em seguida, foram realizados testes de resistência de aderência (push-out) para avaliar a força de união entre os cimentos e a dentina radicular.

Os resultados mostraram que a presença de depósitos minerais iniciais tiveram um impacto significativo na resistência da aderência dos cimentos.

Os cimentos à base de silicato apresentaram uma maior resistência de aderência em comparação com os cimentos à base de aluminato (16).

So Y.K. et al. investigaram as alterações volumétricas do MTA e do Biodentine. Amostras dos materiais foram preparadas e imersas em diferentes soluções de pH por um período específico.

Os resultados demonstraram que os materiais apresentaram mudanças volumétricas significativas em diferentes condições de pH. O MTA mostra uma expansão volumétrica em soluções de pH alcalino, enquanto o Biodentine apresentou uma diminuição no volume. No entanto, em soluções de pH ácido, o MTA teve uma diminuição no volume, enquanto o Biodentine apresentou uma expansão (23).

6. Conclusão

Tanto o MTA quanto o Biodentine são materiais capazes de libertar iões de cálcio e hidroxilo para conseguir um bom resultado no tratamento endodôntico, mas nesta revisão podemos concluir que a maioria dos autores concordam que o Biodentine liberta mais iões de cálcio. A maioria dos estudos seleccionados também demonstram que num ambiente ácido peri apical a solubilidade dos materiais como o Biodentine e o agregado de trióxido mineral (MTA) é comprometida, no entanto, o Biodentine parece ser mais apropriado para um ambiente ácido. Por isto tudo podemos considerar a hipótese formulada no início desta revisão como aceite.

7. Bibliografia

1. Ashi T, Mancino D, Hardan L, Bourgi R, Zghal J, Macaluso V, et al. Physicochemical and Antibacterial Properties of Bioactive Retrograde Filling Materials. *Bioengineering*. 2022 Nov 1;9(11).
2. Pushpa S, Maheshwari C, Maheshwari G, Sridevi N, Duggal P, Ahuja P. Effect of pH on solubility of white Mineral Trioxide Aggregate and Biodentine: An in vitro study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018 Sep 26;12(3):201–7.
3. Ceci M, Beltrami R, Chiesa M, Colombo M, Poggio C. Biological and chemical-physical properties of root-end filling materials: A comparative study. *Journal of Conservative Dentistry*. 2015 Mar 1;18(2):94–9.
4. Talabani RM, Garib BT, Masaeli R. Bioactivity and Physicochemical Properties of Three Calcium Silicate-Based Cements: An in Vitro Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
5. Kot K, Kucharski Ł, Marek E, Safranow K, Lipski M. Alkalizing Properties of Six Calcium-Silicate Endodontic Biomaterials. *Materials*. 2022 Sep 1;15(18).
6. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T, Bossù M, Riccitiello F, Prati C. Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: Biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2015;13(1):1–18.
7. Quintana RM, Jardine AP, Grechi TR, Grazziotin-Soares R, Ardenghi DM, Scarparo RK, et al. Bone tissue reaction, setting time, solubility, and pH of root repair materials. *Clin Oral Investig*. 2019 Mar 8;23(3):1359–66.
8. Bayraktar K, Basturk FB, Turkyaydin D, Gunday M. Long-term effect of acidic pH on the surface microhardness of ProRoot mineral trioxide aggregate, Biodentine, and total fill root repair material putty [Internet]. Vol. 1, *Dental Research Journal*. 2021. Available from: <http://www.drjournal.net>
9. Oliveira et al. - 2022 - Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NS).
10. Rabello CZ, Kopper PMP, Ferri LJM, Signor B, Hashizumi LN, Fontanella VRC, et al. Physicochemical properties of three bioceramic cements. *Braz Oral Res*. 2022;36.
11. Gandolfi MG, Siboni F, Primus CM, Prati C. Ion release, porosity, solubility, and bioactivity of MTA plus tricalcium silicate. *J Endod*. 2014 Oct 1;40(10):1632–7.
12. Dawood AE, Manton DJ, Parashos P, Wong RHK, Palamara JEA, Stanton DP, et al. The physical properties and ion release of CPP-ACP-modified calcium silicate-based cements. *Aust Dent J*. 2015 Dec 1;60(4):434–44.
13. Natale LC, Rodrigues MC, Xavier TA, Simões A, de Souza DN, Braga RR. Ion release and mechanical properties of calcium silicate and calcium hydroxide materials used for pulp capping. *Int Endod J*. 2015 Jan 1;48(1):89–94.
14. Aksoy MK, Oz FT, Orhan K. Evaluation of calcium (Ca²⁺) and hydroxide (OH⁻) ion diffusion rates of indirect pulp capping materials. *International Journal of Artificial Organs*. 2017;40(11):641–6.
15. Rajasekharan S, Vercruyse C, Martens L, Verbeeck R. Effect of exposed surface area, volume and environmental pH on the calcium ion release of three commercially available tricalcium silicate based dental cements. *Materials*. 2018 Jan 13;11(1).
16. do Carmo SS, Néspoli FFP, Bachmann L, Miranda CES, Castro-Raucci LMS, Oliveira IR, et al. Influence of early mineral deposits of silicate- and aluminate-based cements on push-out bond strength to root dentine. *Int Endod J*. 2018 Jan 1;51(1):92–101.
17. Mapara P, Shashikiran N, Gugawad S, Gaonkar N, Hadakar S, Taur S, et al. Comparative evaluation of calcium release of the apical plugs formed by mineral trioxide aggregate, Biodentine, and EndoSequence root repair material with and without 2% triple

- antibiotic powder: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2020 Apr 1;38(2):132–7.
18. Al-Sherbiny IM, Farid MH, Abu-Seida AM, Motawea IT, Bastawy HA. Chemico-physical and mechanical evaluation of three calcium silicate-based pulp capping materials. *Saudi Dental Journal*. 2021 May 1;33(4):207–14.
 19. Rathinam E, Govindarajan S, Rajasekharan S, Declercq H, Elewaut D, De Coster P, et al. The calcium dynamics of human dental pulp stem cells stimulated with tricalcium silicate-based cements determine their differentiation and mineralization outcome. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
 20. Elnaghy AM. Influence of acidic environment on properties of Biodentine and white mineral trioxide aggregate: A comparative study. *J Endod*. 2014;40(7):953–7.
 21. Ashofteh Yazdi K, Ghabraei S, Bolhari B, Kafili M, Meraji N, Nekoofar MH, et al. Microstructure and chemical analysis of four calcium silicate-based cements in different environmental conditions. *Clin Oral Investig*. 2019 Jan 29;23(1):43–52.
 22. Akinci L, Simsek N, Aydinbelge HA. Physical properties of mta, bioaggregate and biodentine in simulated conditions: A micro-ct analysis. *Dent Mater J*. 2020;39(4):601–7.
 23. Kwon SY, Seo MS. Comparative evaluation of volumetric changes of three different retrograde calcium silicate materials placed under different pH conditions. *BMC Oral Health*. 2020 Dec 1;20(1).