

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 05/12/2019.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



CAMILA MARIA CORRAL NÚÑEZ

**CIMENTO DE SILICATO DE CÁLCIO MODIFICADO COM NANOPARTÍCULAS DE
VIDRO BIOATIVO PARA APLICAÇÃO COMO SUBSTITUTO DE DENTINA**

Araraquara

2017



UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Odontologia de Araraquara



CAMILA MARÍA CORRAL NUÑEZ

**Cimento de silicato de cálcio modificado com nanopartículas de vidro bioativo
para aplicação como substituto de dentina**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Dentística

Orientador: Prof. Dr. Hernane da Silva Barud

Co-Orientadores:

Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Junior

Prof. Dr. Cristian Covarrubias

Araraquara

2017

Corral Núñez ,Camila María

Cimento de silicato de cálcio modificado com nanopartículas de vidro bioativo para aplicação como substituto de dentina / Camila María Corral Núñez.-- Araraquara: [s.n.], 2017.
90 f. ; 30 cm.

Tese (Doutorado em Dentística Restauradora) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Hernane da Silva Barud

Co-orientador Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Junior

Co-orientador Prof. Dr. Cristian Covarrubias

1. Cimentos dentários 2. Capeamento da polpa dentária
3. Cimento de silicato 4. Nanopartículas 5. Vidro 6. Permeabilidade da dentina I. Título

Camila María Corral Núñez

**Cimento de silicato de cálcio modificado com nanopartículas de vidro bioativo
para aplicação como substituto de dentina**

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de doutor em ciências odontológicas

Presidente e orientador: Prof. Dr. HERNANE DA SILVA BARUD

2º Examinador: Prof. Dr. FABIANO JEREMIAS

3º Examinador: Prof. Dr. MILTON CARLOS KUGA

4º Examinador: Prof. Dr. EDSON CAVALCANTI DA SILVA FILHO

5º Examinador: Prof. Dr. JAVIER ALEJANDRO MARTIN CASIELLES

Araraquara, 5 de Dezembro de 2017.

DADOS CURRICULARES

Camila María Corral Núñez

NASCIMENTO: 11/05/1984 – Coya – Chile

FILIAÇÃO: Héctor Iván Corral Sereño
María Silvia del Carmen Núñez Gutiérrez

2002-2008: Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidad de Chile, Chile.

2010-2012: Pós-Graduação em Mestrado em Odontologia Restauradora pela Faculdade de Odontologia da Universidade de Newcastle, Inglaterra.

2015-2017: Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de Dentística – Nível Doutorado - Faculdade de Odontologia de Araraquara - Universidade Estadual Paulista – UNESP/SP, Brasil.

Aos meus pais Iván e María Silvia que sempre fizeram o possível para me proporcionar as melhores oportunidades e me ensinaram, através de exemplo, que o trabalho, a dedicação e o amor ao que se faz são o segredo do sucesso.

A Julian, que sempre me incentivou incondicionalmente, em todos os meus projetos, e no doutorado especificamente.

Aos meus irmãos por nossas conversas e risadas compartilhadas.

AGRADECIMENTOS

À UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Odontologia de Araraquara e Universidad de Chile, Faculdade de Odontologia por me proporcionar as condições de um ensino superior e de pós-graduação de qualidade.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Hernane da Silva Barud, pelo apoio e confiança em todo esse tempo. Ao Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Jr pela grande oportunidade que me deu e amizade gerada. Ao Prof. Dr. Cristian Covarrubias pela oportunidade de trabalhar no Laboratório de Nanobiomateriais (Facultad de Odontologia, Universidad de Chile), pela sua generosidade com seus conhecimentos.

À todos que diretamente e indiretamente participaram desse projeto.

Obrigada a todos!

Corral Núñez CM. Cimento de Silicato de Cálcio Modificado com Nanopartículas de Vidro Bioativo para Aplicação como Substituto de Dentina. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017.

RESUMO

Os cimentos de silicato de cálcio têm se desenvolvido rapidamente durante as últimas décadas; com a aparição de novos cimentos para uso em odontologia restauradora. Estes cimentos apresentam diferentes composições químicas e por tanto provavelmente diferente radiopacidade. A incorporação de nanopartículas de vidro bioativo poderia melhorar a bioatividade dos cimentos de silicato de cálcio. O **objetivo** foi avaliar a composição química e radiopacidade dos cimentos a base de silicato de cálcio Biodentine (BD) e TheraCal LC e a contribuição do acréscimo de nanopartículas de vidro bioativo (nVB) no BD. **Método:** Foram realizados testes de radiopacidade de acordo com norma ISO 9917 e caracterização com microscopia eletrônica de varredura e análise elementar (MEV/EDX) dos novos cimentos de silicato de cálcio BD e TheraCal LC. Posteriormente, nVB foram sintetizadas com técnica sol-gel, e foram preparados nanocompósitos do BD com 1 e 2% em peso de nVB (1%nVB/BD e 2%nVB/BD). A bioatividade dos nanocompósitos foi avaliada in vitro e caracterizado com MEV/EDX, análise de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier e difração de raios-X (DRX). Também os nanocompósitos foram aplicados em discos de dentina e a interface caracterizada com MEV-EDX. **Resultados:** BD apresentou zircônio como elemento radiopacificante e maiores valores de radiopacidade do que o TheraCal LC, que apresentou bário, estrôncio e zircônio como radiopacificadores. A incorporação de nVBs em BD melhorou a bioatividade in vitro do BD não modificado, acelerando a formação de uma camada de apatita cristalina em sua superfície. Comparado com BD não modificado, nVB/BD mostrou uma área interfacial maior com maior incorporação de Si e precipitação intratubular de depósitos quando em contato com dentina. **Conclusão:** Os cimentos de silicato de cálcio melhorados, BD e TheraCal LC apresentam diferente composição química com distintos agentes radiopacos, este é reflexado em diferenças em suas radiopacidades. A incorporação de nVB em BD aumenta as propriedades bioativas in vitro do BD, acelerando a formação de apatita cristalina na sua superfície após um curto período de imersão em solução.

Palavras-chave: Materiais Dentários. Cimentos Dentários. Capeamento da Polpa Dentária. Cimento de Silicato. Nanopartículas. Vidro. Permeabilidade da Dentina.

Corral Núñez CM. Calcium silicate based cement modified with bioactive glass nanoparticles for application as dentine substitute. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017

ABSTRACT

Calcium silicate cements have developed rapidly during the last decades; with the appearance of new cements for use in restorative dentistry. These cements have different chemical composition, therefore they probably present different radiopacity values. The incorporation of bioactive glass nanoparticles could improve the bioactivity of calcium silicate cements. The **objective** was to evaluate the chemical composition and radiopacity of calcium silicate cements, Biodentine (BD) and TheraCal LC and to evaluate the bioactive properties of nanocomposites, based on the incorporation of bioactive glass nanoparticles (nBG) in BD. **Method:** Radiopacity tests were performed according to ISO 9917 standard and characterization with scanning electron microscopy and elemental analysis (SEM/EDX) of new calcium silicate cements, BD and TheraCal LC. Subsequently, nBG were synthesized using the sol-gel technique, and nanocomposites of BD with 1 and 2 wt% nBG were prepared (1%nBG/BD and 2%nBG/BD). The bioactivity of the nanocomposites was evaluated in vitro and characterized with SEM/EDX, analysis of Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction analysis (XRD). In addition, the nanocomposites were applied in dentin discs and maintained in SBF and the interface characterized with SEM-EDX. **Results:** BD presented zirconium as a radiopacifying element and higher values of radiopacity than TheraCal LC, which presented barium, strontium and zirconium as radiopacifiers. The incorporation of nBGs into BD improves the in vitro bioactivity of the unmodified BD, accelerating the formation of a layer of crystalline apatite on its surface after immersion in SBF. When compared with unmodified BD, nBG/BD showed a larger interfacial area with greater Si incorporation and intratubular formation of deposits when in contact with dentin. **Conclusions:** The new calcium silicate cements, BD e TheraCal LC present different chemical compositions with different radiopacifiers, this is expressed as differences in their radiopacity values. The incorporation of nBG in BD enhances the bioactive properties of BD, accelerating the formation of crystalline apatite after a short time of immersion in solution.

Keywords: Dental Materials. Dental Cements. Dental Pulp Capping. Silicate Cement. Nanoparticles. Glass. Dentin Permeability.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 OBJETIVOS | 15 |
| 3 PUBLICAÇÕES | 16 |
| 3.1 Publicação 1 | 16 |
| The current state of calcium silicate cements in restorative dentistry: A review | |
| 3.2 Publicação 2 | 34 |
| Radiopacity and chemical assessment of calcium silicate-based cements for direct pulp capping | |
| 3.3 Publicação 3 | 50 |
| Enhanced bioactive properties of Biodentine™ modified with bioactive glass nanoparticles | |
| 4 DISCUSSÃO | 70 |
| 5 CONCLUSÃO | 79 |
| REFERÊNCIAS | 80 |
| ANEXO | 87 |

1 INTRODUÇÃO

Os cimentos de silicato de cálcio (CSC, compostos principalmente por cimento Portland do tipo I) têm despertado alto interesse, por poderem ser utilizados em situações clínicas nas quais os outros cimentos odontológicos falham (Prati et al.⁵⁹, 2015). Pesquisadores tem estudado e proposto modificações em sua composição a fim de aprimorar ainda mais suas propriedades físico-mecânica e biológicas.

A alta compatibilidade com os tecidos biológicos e a capacidade de tomar presa em presença de umidade (Prati et al.⁵⁹, 2015), fazem com que o CSC seja indicado como material ideal para o capeamento pulpar direto (Nowicka et al.⁵⁴, 2015), reparação de perfuração radiculares e de furca (Aggarwal et al.⁴, 2013; Bachoo et al.⁷, 2013; Gunesser et al.³³, 2013), apicificação e retrobturação, (Bachoo et al.⁷, 2013) e como dentina artificial nos tratamentos restauradores (Torabinejad et al.⁷², 1999; Septodont⁶⁵, 2012; Koubi et al.⁴⁷, 2013; Hashem et al.³⁶, 2015).

O Agregado Trióxido Mineral (MTA, ProRoot MTA, Dentsply) foi o primeiro CSC desenvolvido para fins odontológicos (Parirokh et al.⁵⁸, 2010). Rapidamente, outros produtos comerciais a base de CSC foram lançados no mercado, entre eles: MTA Angelus (Angelus Soluções Odontológicas do Brasil) e Endo CPM Sealer (Egeo, Argentina), devido a alta aceitação e recomendação da comunidade científica (Parirokh et al.⁵⁸, 2010).

No entanto, a falta da radiopacidade necessária para identificá-lo nas radiografias, (Camilleri et al.¹⁴, 2010; Saghiri et al.⁶³, 2015; Bosso-Martelo et al.¹¹, 2016), fez com que a formulação básica (Cimento de Portland) fosse modificada pela incorporação de radiopacificadores que podem prejudicar seu desempenho biológico e suas propriedades físico mecânicas. Pesquisadores informam que em MTA, a incorporação de óxido de bismuto ao cimento Portland na proporção de 1:4 (% em peso) proporciona uma ótima radiopacidade (Torabinejad et al.⁷¹, 1995; Islam et al.⁴⁰, 2006). Porém, destacam que a presença desse radiopacificador aumenta a citotoxicidade do CSC e afeta adversamente suas propriedades físicas diminuindo sua resistência à compressão, aumentando o seu tempo de cura e sua porosidade

(Camilleri et al.¹⁷, 2004; Coomaraswamy et al.¹⁹, 2007; Camilleri¹², 2008; Gomes Cornelio et al.³¹, 2011; Antonijevic et al.⁶, 2014).

Além disso, o MTA apresenta outros inconvenientes, como longo tempo de presa (165 +/- 5 min), o tom acinzentado (Torabinejad et al.⁷³, 1995) e as alterações de cor que tanto a formulação original como o MTA branco causam na estrutura dental, limitando seu uso clínico nos procedimentos restauradores e estéticos (Felman et al.²⁶, 2013; Keskin et al.⁴³, 2015).

Em 2011, a Septodont lançou uma nova formulação de CSC visando resolver estes problemas (Septodont⁶⁶, 2012; Watson et al.⁷⁸, 2014; Kaup et al.⁴², 2015). Com um tempo de presa de 12 minutos, o BiodentineTM é composto por uma mistura de silicato tricálcico, silicato dicálcico, carbonato cálcio, óxido de ferro e óxido de zircônio, e o líquido contém cloreto de cálcio e um polímero solúvel em água (Septodont⁶⁶, 2012). Segundo o fabricante, a tecnologia utilizada para produzir o BiodentineTM (Active Biosilicate TechnologyTM) resulta em um CSC mais puro e com menor nível de contaminantes, comumente encontrados nos materiais a base de cimento Portland (Septodont⁶⁶, 2012).

A redução do tempo de presa do BiodentineTM é atribuída a maior área de superfície devido ao uso de partículas de pó de tamanho menor e ao uso do cloreto de cálcio, um reconhecido acelerador de reações químicas (Kogan et al.⁴⁵, 2006; Wiltbank et al.⁷⁹, 2007). Quanto a radiopacidade do BiodentineTM, a literatura é controversa. Alguns autores destacam que o óxido de zircônio, utilizado como radiopacificador, não oferece o contraste radiográfico necessário, sendo bastante difícil de identificar esse material nas radiografias (Bachoo et al.⁷, 2013; Caron et al.¹⁸, 2014). Estudos independentes têm relatado valores de radiopacidade que variam entre 4 e 5 mm de Al (Camilleri et al.¹⁵, 2013; Grech et al.³², 2013), enquanto outros relatam valores muito baixos de 2,8 a 1,5 mm Al (Tanalp et al.⁷⁰, 2013; Kaup et al.⁴², 2015).

Mais recentemente foi desenvolvido o TheraCal LC (Bisco Inc, Schamburg, IL, EUA), um composto de CSC modificado por resina, que permite controlar o tempo de presa por fotoativação (Bisco⁹, 2015). Esse material é composto por óxido de cálcio, partículas de silicato de cálcio, vidro de estrôncio, sílica, sulfato de bário,

zirconato de bário e resina (BisGMA e PEGDMA). De acordo com a sua patente, a radiopacidade desse novo material pode ser fornecida pelo fluoreto de itérbio, sulfato de bário e óxido de bismuto (Suh et al.⁶⁸, 2008). Porém, segundo Gandolfi et al. informam que o material não apresenta radiopacidade necessária (1,07 mm Al) para o adequado acompanhamento radiográfico do material (Gandolfi et al.²⁸, 2012).

Além das diferenças destacadas, existem inúmeras dúvidas sobre a efetiva contribuição destes novos cimentos em cada um dos diversos usos para os quais tem sido indicado e qual dos sistemas é o que apresenta os melhores desempenhos. Tanto o MTA, como o BiodentineTM e o Theracal LC podem ser classificados como materiais bioativos, ou seja, materiais que reagem ativamente com os tecidos circundantes favorecendo a deposição e formação de compostos químicos em sua superfície. Várias análises podem ser realizadas para caracterizar e classificar os materiais bioativos. Dentre estas avaliações podem-se destacar as caracterizações da morfologia superficial realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV), composição química elementar (EDX) e estrutural (DRX), composição molecular (FTIR) e bioatividade (formação de compostos químicos na superfície do material quando imerso em fluido corpóreo simulado (Camilleri et al.¹⁵, 2013; Camilleri et al.¹⁶, 2014; Kim et al.⁴⁴, 2014). Embora tenha sido observado que Biodentine apresenta melhores propriedades bioativas do que TheraCal, existem dúvidas sobre a estabilidade dos depósitos formados; só fosfatos de cálcio amorfo é observado e não apatita cristalina (Han et al.³⁵, 2013; Camilleri¹³, 2014; Kim et al.⁴⁴, 2014).

Há um outro tipo de material com elevadas propriedades bioativas, conhecido como “vidro bioativo” (VB, composição 46,1% molar de SiO₂, 24,4% molar de Na₂O, 26,9% molar de CaO e 2,6% molar de P₂O₅, denominado 45S5 e Bioglass) (Jones⁴¹, 2013). Ele é capaz de formar uma ligação com tecidos ósseos (Hench³⁷, 2006) por um mecanismo complexo baseado na lixiviação iônica, dissolução controlada de vidro e precipitação de uma camada de apatita na sua superfície (Jones⁴¹, 2013).

Recentemente, uma revisão sistemática confirmou que o tratamento da dentina desmineralizada com vidro bioativo leva a formação de apatita (Fernando et al.²⁷, 2017). Além disso, um estudo avaliando o uso de vidro bioativo (de tamanho

micrométrico) como substituto da dentina confirmou a sua bioatividade sobre este tecido (Gjorgievska et al.³⁰, 2013). No entanto, a adaptação na cavidade mostrou-se pobre e foi sugerido a utilização de partículas de menor tamanho (Gjorgievska et al.³⁰, 2013).

Atualmente, com a técnica de “sol-gel”, é possível sintetizar vidro bioativo de tamanho nanométrico (Zheng et al.⁸³, 2017). Estas nanopartículas de vidro bioativo são biomateriais atraentes, devido à sua grande área superficial específica, e sua elevada razão de superfície por volume. Devido a estas características, elas apresentam melhor bioatividade, porque podem acelerar o processo de formação de depósitos de apatita comparado com vidro bioativo micro-dimensionado (Hong et al.³⁹, 2009; Valenzuela et al.⁷⁴, 2012). Em particular, considera-se que seu uso é promissor em materiais compostos, devido a que suas características morfológicas facilitam a sua incorporação em outras matrizes (Zheng et al.⁸³, 2017).

Tem sido sugerido que a utilização de nanopartículas poderia melhorar as características específicas de certos materiais, como seria, neste caso, a bioatividade (Besinis et al.⁸, 2015; Padovani et al.⁵⁶, 2015). Considerando o seu tamanho pequeno, é esperada que adições de nanopartículas em pequenas proporções são capazes de gerar efeito positivo desejado, sem modificar de forma significativa o material nas suas outras propriedades (Aguilar-Perez et al.⁵, 2016). A incorporação de nanopartículas de vidro bioativo em CSC provavelmente aumentará sua bioatividade, melhorando a mineralização da dentina.

Considerando-se o rápido desenvolvimento dos CSC, com novos materiais tentando suprir as carências dos já disponíveis, torna-se premente a realização da revisão da literatura sobre as propriedades e uso dos novos CSC. Além disso, também é importante determinar a composição dos novos materiais de CSC melhorados, como Biodentine o TheraCal, além de avaliar a sua radiopacidade, uma vez que há antecedentes controversos a este respeito. Finalmente, considerando que a bioatividade é uma das características mais relevantes deste cimento, o presente trabalho visa avaliar propriedades bioativas do CSC com a incorporação de

nanopartículas de vidro bioativo, buscando desenvolver um novo cimento de CSC com melhores propriedades bioativas.

5 CONCLUSÃO

- Os cimentos de silicato de cálcio são atualmente uma boa alternativa para tratamentos de capeamento pulpar direto e indireto. Novos cimentos de silicato de cálcio cimentos como Biodentine e TheraCal LC com propriedades melhoradas têm aparecido, no entanto, devido à sua aparição mais recente, não há muitos estudos clínicos, mas estudos in vitro mostram resultados promissores.
- Os cimentos de silicato de cálcio melhorados, Biodentine e TheraCal LC apresentam diferente composição química com distintos agentes radiopacos, este é reflexado em diferenças em suas radiopacidades. A radiopacidade de TheraCal LC é menor do que Biodentine.
- A incorporação de nanopartículas de vidro bioativo em Biodentine aumenta as propriedades bioativas in vitro do Biodentine, acelerando a formação de uma camada de apatita cristalina na sua superfície após um curto período de imersão em solução.

REFERÊNCIAS*

1. 6876 ISO. International Standard. Dental root canal sealing materials. Second Edition. 2002.
2. 9917-1 ISO. International Standard. Dentistry - Water-based cements - Part 1: Powder/liquid acid-base cements. Second Edition. 2007.
3. 9917-2 ISO. International Standard. Dentistry - Water based cements - Part 2: Resin-modified cements. Second Edition. 2010.
4. Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S. Comparative evaluation of push-out bond strength of ProRoot MTA, Biodentine, and MTA Plus in furcation perforation repair. *Journal of conservative dentistry : JCD*. 2013;16(5):462-5.
5. Aguilar-Perez FJ, Vargas-Coronado RF, Cervantes-Uc JM, Cauich-Rodriguez JV, Covarrubias C, Pedram-Yazdani M. Preparation and bioactive properties of nano bioactive glass and segmented polyurethane composites. *Journal of biomaterials applications*. 2016;30(9):1362-72.
6. Antonijevic D, Medigovic I, Zrilic M, Jokic B, Vukovic Z, Todorovic L. The influence of different radiopacifying agents on the radiopacity, compressive strength, setting time, and porosity of Portland cement. *Clinical oral investigations*. 2014;18(6):1597-604.
7. Bachoo IK, Seymour D, Brunton P. Clinical case reports using a novel calcium-based cement. *British dental journal*. 2013;214(2):61-4.
8. Besinis A, De Peralta T, Tredwin CJ, Handy RD. Review of nanomaterials in dentistry: interactions with the oral microenvironment, clinical applications, hazards, and benefits. *ACS nano*. 2015;9(3):2255-89.
9. Bisco. Seal and Protect with Theracal LC Pulp Capping Material and Liner. [Internet]. [place unknown]: 2015. [cited 2017 Dec 20]. Available from: <http://www.bisco.com/catalog/TheracalLC.pdf>.
10. Bortoluzzi EA, Niu LN, Palani CD, El-Awady AR, Hammond BD, Pei DD, et al. Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2015;31(12):1510-22.
11. Bosso-Martelo R, Guerreiro-Tanomaru JM, Viapiana R, Berbert FLC, Duarte MAH, Tanomaru M. Physicochemical properties of calcium silicate cements associated with microparticulate and nanoparticulate radiopacifiers. *Clinical oral investigations*. 2016;20(1):83-90.
12. Camilleri J. Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *International endodontic journal*. 2008;41(5):408-17.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. Camilleri J. Hydration characteristics of Biodentine and Theracal used as pulp capping materials. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2014;30(7):709-15.
14. Camilleri J, Gandolfi MG. Evaluation of the radiopacity of calcium silicate cements containing different radiopacifiers. *International endodontic journal*. 2010;43(1):21-30.
15. Camilleri J, Sorrentino F, Damidot D. Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2013;29(5):580-93.
16. Camilleri J, Laurent P, About I. Hydration of Biodentine, Theracal LC, and a prototype tricalcium silicate-based dentin replacement material after pulp capping in entire tooth cultures. *Journal of endodontics*. 2014;40(11):1846-54.
17. Camilleri J, Montesin FE, Papaioannou S, McDonald F, Pitt Ford TR. Biocompatibility of two commercial forms of mineral trioxide aggregate. *International endodontic journal*. 2004;37(10):699-704.
18. Caron G, Azerad J, Faure MO, Machtou P, Boucher Y. Use of a new retrograde filling material (Biodentine) for endodontic surgery: two case reports. *International journal of oral science*. 2014;6(4):250-3.
19. Coomaraswamy KS, Lumley PJ, Hofmann MP. Effect of bismuth oxide radioopacifier content on the material properties of an endodontic Portland cement-based (MTA-like) system. *Journal of endodontics*. 2007;33(3):295-8.
20. Covarrubias C, Arroyo F, Balanda C, Neira M, Von Marttens A, Caviedes P, et al. The Effect of the Nanoscale Structure of Nanobioceramics on Their In Vitro Bioactivity and Cell Differentiation Properties. *J Nanomater*. 2015.
21. Curtis AR, West NX, Su B. Synthesis of nanobioglass and formation of apatite rods to occlude exposed dentine tubules and eliminate hypersensitivity. *Acta Biomater*. 2010;6(9):3740-6.
22. Cutajar A, Mallia B, Abela S, Camilleri J. Replacement of radiopacifier in mineral trioxide aggregate; characterization and determination of physical properties. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2011;27(9):879-91.
23. Demirkaya K, Can Demirdogen B, Oncel Torun Z, Erdem O, Cetinkaya S, Akay C. In vivo evaluation of the effects of hydraulic calcium silicate dental cements on plasma and liver aluminium levels in rats. *European journal of oral sciences*. 2016;124(1):75-81.
24. Desai S, Chandler N. Calcium hydroxide-based root canal sealers: a review. *Journal of endodontics*. 2009;35(4):475-80.
25. Farooq I, Moheet IA, AlShwaimi E. In vitro dentin tubule occlusion and remineralization competence of various toothpastes. *Archives of oral biology*. 2015;60(9):1246-53.

26. Felman D, Parashos P. Coronal tooth discoloration and white mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2013;39(4):484-7.
27. Fernando D, Attik N, Pradelle-Plasse N, Jackson P, Grosogeat B, Colon P. Bioactive glass for dentin remineralization: A systematic review. *Materials science & engineering C, Materials for biological applications*. 2017;76:1369-77.
28. Gandolfi MG, Siboni F, Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *International endodontic journal*. 2012;45(6):571-9.
29. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T, Bossu 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 Func*. 2015;13(1):43-60.
30. Gjorgievska ES, Nicholson JW, Apostolska SM, Coleman NJ, Booth SE, Slipper IJ, et al. Interfacial properties of three different bioactive dentine substitutes. *Microscopy and microanalysis : the official journal of Microscopy Society of America, Microbeam Analysis Society, Microscopical Society of Canada*. 2013;19(6):1450-7.
31. Gomes Cornelio AL, Salles LP, Campos da Paz M, Cirelli JA, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru Filho M. Cytotoxicity of Portland cement with different radiopacifying agents: a cell death study. *Journal of endodontics*. 2011;37(2):203-10.
32. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2013;29(2):e20-8.
33. Guneser MB, Akbulut MB, Eldeniz AU. Effect of Various Endodontic Irrigants on the Push-out Bond Strength of Biodentine and Conventional Root Perforation Repair Materials. *Journal of endodontics*. 2013;39(3):380-4.
34. Han L, Okiji T. Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine. *International endodontic journal*. 2011;44(12):1081-7.
35. Han L, Okiji T. Bioactivity evaluation of three calcium silicate-based endodontic materials. *International endodontic journal*. 2013;46(9):808-14.
36. Hashem D, Mannocci F, Patel S, Manoharan A, Brown JE, Watson TF, et al. Clinical and radiographic assessment of the efficacy of calcium silicate indirect pulp capping: a randomized controlled clinical trial. *Journal of dental research*. 2015;94(4):562-8.
37. Hench LL. The story of Bioglass. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2006;17(11):967-78.
38. Hilton TJ. Keys to clinical success with pulp capping: a review of the literature. *Operative dentistry*. 2009;34(5):615-25.
39. Hong Z, Reis RL, Mano JF. Preparation and in vitro characterization of novel bioactive glass ceramic nanoparticles. *J Biomed Mater Res A*. 2009;88A(2):304-13.

40. Islam I, Chng HK, Yap AU. Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and portland cement. *Journal of endodontics*. 2006;32(3):193-7.
41. Jones JR. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomater*. 2013;9(1):4457-86.
42. Kaup M, Schafer E, Dammaschke T. An in vitro study of different material properties of Biodentine compared to ProRoot MTA. *Head & face medicine*. 2015;11:16.
43. Keskin C, Demiryurek EO, Ozyurek T. Color stabilities of calcium silicate-based materials in contact with different irrigation solutions. *Journal of endodontics*. 2015;41(3):409-11.
44. Kim JR, Nosrat A, Fouad AF. Interfacial characteristics of Biodentine and MTA with dentine in simulated body fluid. *J Dent*. 2014.
45. Kogan P, He J, Glickman GN, Watanabe I. The effects of various additives on setting properties of MTA. *Journal of endodontics*. 2006;32(6):569-72.
46. Kokubo T, Kim HM, Kawashita M, Nakamura T. Bioactive metals: preparation and properties. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2004;15(2):99-107.
47. Koubi G, Colon P, Franquin JC, Hartmann A, Richard G, Faure MO, et al. Clinical evaluation of the performance and safety of a new dentine substitute, Biodentine, in the restoration of posterior teeth - a prospective study. *Clinical oral investigations*. 2013;17(1):243-9.
48. Lee SJ, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *Journal of endodontics*. 1993;19(11):541-4.
49. Lin Q, Li Y, Lan X, Lu C, Chen Y, Xu Z. The apatite formation ability of CaF₂ doping tricalcium silicates in simulated body fluid. *Biomed Mater*. 2009;4(4):045005.
50. Luz GM, Mano JF. Preparation and characterization of bioactive glass nanoparticles prepared by sol-gel for biomedical applications. *Nanotechnology*. 2011;22(49):494014.
51. Marconyak LJ, Jr., Kirkpatrick TC, Roberts HW, Roberts MD, Aparicio A, Himel VT, et al. A Comparison of Coronal Tooth Discoloration Elicited by Various Endodontic Reparative Materials. *Journal of endodontics*. 2016;42(3):470-3.
52. Martin RL, Monticelli F, Brackett WW, Loushine RJ, Rockman RA, Ferrari M, et al. Sealing properties of mineral trioxide aggregate orthograde apical plugs and root fillings in an in vitro apexification model. *Journal of endodontics*. 2007;33(3):272-5.
53. Mente J, Geletneky B, Ohle M, Koch MJ, Friedrich Ding PG, Wolff D, et al. Mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping: an analysis of the clinical treatment outcome. *Journal of endodontics*. 2010;36(5):806-13.
54. Nowicka A, Wilk G, Lipski M, Kolecki J, Buczkowska-Radlinska J. Tomographic Evaluation of Reparative Dentin Formation after Direct Pulp Capping with Ca(OH)₂,

- MTA, Biodentine, and Dentin Bonding System in Human Teeth. *Journal of endodontics*. 2015;41(8):1234-40.
55. Osorio R, Yamauti M, Sauro S, Watson TF, Toledano M. Experimental resin cements containing bioactive fillers reduce matrix metalloproteinase-mediated dentin collagen degradation. *Journal of endodontics*. 2012;38(9):1227-32.
56. Padovani GC, Feitosa VP, Sauro S, Tay FR, Duran G, Paula AJ, et al. Advances in Dental Materials through Nanotechnology: Facts, Perspectives and Toxicological Aspects. *Trends Biotechnol*. 2015;33(11):621-36.
57. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *Journal of endodontics*. 2010;36(3):400-13.
58. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *Journal of endodontics*. 2010;36(1):16-27.
59. Prati C, Gandolfi MG. Calcium silicate bioactive cements: Biological perspectives and clinical applications. *Dental Materials*. 2015;31(4):351-70.
60. Rathinam E, Rajasekharan S, Chitturi RT, Martens L, De Coster P. Gene Expression Profiling and Molecular Signaling of Dental Pulp Cells in Response to Tricalcium Silicate Cements: A Systematic Review. *Journal of endodontics*. 2015;41(11):1805-17.
61. Reyes-Carmona JF, Felipe MS, Felipe WT. Biomineralization ability and interaction of mineral trioxide aggregate and white portland cement with dentin in a phosphate-containing fluid. *Journal of endodontics*. 2009;35(5):731-6.
62. Reyes-Carmona JF, Felipe MS, Felipe WT. The biomineralization ability of mineral trioxide aggregate and Portland cement on dentin enhances the push-out strength. *Journal of endodontics*. 2010;36(2):286-91.
63. Saghiri MA, Gutmann JL, Orangi J, Asatourian A, Sheibani N. Radiopacifier Particle Size Impacts the Physical Properties of Tricalcium Silicate-based Cements. *Journal of endodontics*. 2015;41(2):225-30.
64. Schwendicke F, Stolpe M. Direct pulp capping after a carious exposure versus root canal treatment: a cost-effectiveness analysis. *Journal of endodontics*. 2014;40(11):1764-70.
65. Septodont. Biodentine, Active Biosilicate Technology Package insert. 2012
66. Septodont. Biodentine™ Active Biosilicate Technology™. [Internet]. [place unknown]: 2012. [cited 2017 Dec 20]. Available from: <http://www.septodontusa.com/sites/default/files/Biodentine.pdf>

67. Setbon HM, Devaux J, Iserentant A, Leloup G, Leprince JG. Influence of composition on setting kinetics of new injectable and/or fast setting tricalcium silicate cements. *Dental materials* : official publication of the Academy of Dental Materials. 2014;30(12):1291-303.
68. Suh B, Yin R, Cannon M, Martin D, inventors; Bisco, Inc., Schaumburg, IL, assignee. Polymerizable dental pulp healing, capping, and lining material and method for use. United States 2008.
69. Suh B, Rui Y, Cannon M, Martín D, inventors Polymerizable Dental Pulp Healing, Capping, and Lining Material and Method for Use, Pub.No.:US2008/0318190A1. United States patent US2008/0318190A1. 2008.
70. Tanalp J, Karapinar-Kazandag M, Dolekoglu S, Kayahan MB. Comparison of the radiopacities of different root-end filling and repair materials. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:594950.
71. Torabinejad M. Patent 5.415.547. Tooth Filling Material and Method of Use. 1995.
72. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 1999;25(3):197-205.
73. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *Journal of endodontics*. 1995;21(7):349-53.
74. Valenzuela F, Covarrubias C, Martinez C, Smith P, Diaz-Dosque M, Yazdani-Pedram M. Preparation and bioactive properties of novel bone-repair bionanocomposites based on hydroxyapatite and bioactive glass nanoparticles. *J Biomed Mater Res B*. 2012;100B(6):1672-82.
75. Valles M, Roig M, Duran-Sindreu F, Martinez S, Mercande M. Color stability of teeth restored with Biodentine: A 6-month in vitro study. *Journal of endodontics*. 2016;41:1157-60.
76. Vollenweider M, Brunner TJ, Knecht S, Grass RN, Zehnder M, Imfeld T, et al. Remineralization of human dentin using ultrafine bioactive glass particles. *Acta Biomater*. 2007;3(6):936-43.
77. Wang HB, Lee JK, Moursi A, Lannutti JJ. Ca/P ratio effects on the degradation of hydroxyapatite in vitro. *J Biomed Mater Res A*. 2003;67A(2):599-608.
78. Watson TF, Atmeh AR, Sajini S, Cook RJ, Festy F. Present and future of glass-ionomers and calcium-silicate cements as bioactive materials in dentistry: biophotonics-based interfacial analyses in health and disease. *Dental materials* : official publication of the Academy of Dental Materials. 2014;30(1):50-61.
79. Wiltbank KB, Schwartz SA, Schindler WG. Effect of selected accelerants on the physical properties of mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Journal of endodontics*. 2007;33(10):1235-8.

80. Xuereb M, Sorrentino F, Damidot D, Camilleri J. Development of novel tricalcium silicate-based endodontic cements with sintered radiopacifier phase. *Clinical oral investigations*. 2016;20(5):967-82.
81. Yli-Urpo H, Lassila LV, Narhi T, Vallittu PK. Compressive strength and surface characterization of glass ionomer cements modified by particles of bioactive glass. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2005;21(3):201-9.
82. Yli-Urpo H, Vallittu PK, Narhi TO, Forsback AP, Vakiaparta M. Release of silica, calcium, phosphorus, and fluoride from glass ionomer cement containing bioactive glass. *Journal of biomaterials applications*. 2004;19(1):5-20.
83. Zheng K, Boccaccini AR. Sol-gel processing of bioactive glass nanoparticles: A review. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017.
84. Zhong Y, Liu J, Li X, Yin W, He T, Hu D, et al. Effect of a novel bioactive glass-ceramic on dentinal tubule occlusion: an in vitro study. *Australian dental journal*. 2015;60(1):96-103.