

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/03/2028.



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



Laís Ventura Barroti

**Análise biológica de cimentos biocerâmicos endodônticos e reparadores em
subcutâneo de ratos**

Araraquara

2026



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



Laís Ventura Barroti

Análise biológica de cimentos biocerâmicos endodônticos e reparadores em subcutâneo de ratos

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, como requisito para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Endodontia

Orientador: Prof. Dr. Mario Tanomaru Filho
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri

Araraquara

2026

B277a Barroti, Laís Ventura
Análise biológica de cimentos biocerâmicos endodônticos e reparadores em subcutâneo de ratos / Laís Ventura Barroti. -- Araraquara, 2026
89 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientador: Mario Tanomaru Filho
Coorientador: Paulo Sérgio Cerri

1. Teste de materiais. 2. Endodontia. 3. Cimento de silicato. 4. Imuno-histoquímica. 5. Análise espectral Raman. I. Título.

Laís Ventura Barroti

Análise biológica de cimentos biocerâmicos endodônticos e reparadores em subcutâneo de ratos

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Presidente e orientador: Prof. Dr. Mario Tanomaru Filho

2º Examinador: Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

3º Examinador: Profa. Dra. Raquel Assed Bezerra da Silva

Araraquara, 02 de março de 2026.

DADOS CURRICULARES

Laís Ventura Barroti

NASCIMENTO: 01 de novembro de 1999 – Araraquara – São Paulo

FILIAÇÃO: Luciana Gonçalves Ventura Barroti
Durval Barroti Filho

2018-2023

Graduação em Odontologia pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA/UNESP, Araçatuba-SP.

2024-2026

Mestranda em Odontologia, área de concentração em Endodontia, pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP, Araraquara-SP.

Dedico este trabalho à minha família.

Em especial ao meu pai, Durval Barroti Filho, minha mãe, Luciana Gonçalves Ventura Barroti, meus irmãos, Letícia Ventura Barroti e Leonardo Ventura Barroti, pelo apoio, incentivo e presença em toda minha trajetória. Às minhas cachorras, Zoe e Chloe, companheiras fiéis de todos os momentos. A todos vocês, minha eterna gratidão. Este trabalho é por vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que foi minha base e minha força ao longo de toda esta caminhada. Nos últimos anos minha fé se fortaleceu e aprendi a confiar que nenhum passo foi dado sozinha. Em cada desafio e em cada conquista, senti Sua presença, me sustentando e guiando minhas decisões. Reconheço que tudo o que sou e tudo que estou alcançando até aqui é fruto de Sua graça, cuidado e amor infinito.

À Nossa Senhora Aparecida, minha Mãe e intercessora, por me acolher nos momentos de silêncio, por me amparar nas horas de incerteza e por conduzir meus passos com ternura e proteção.

A minha família, meu alicerce. Aos meus pais, Durval e Luciana, por nunca medirem esforços para que eu pudesse buscar e realizar meus sonhos. Nada disso seria possível sem o apoio incondicional, os sacrifícios e o amor de vocês, que sempre estiveram ao meu lado, acreditando em mim mesmo quando eu duvidava. À minha irmã, Letícia, minha melhor amiga, pelo carinho constante, pelos conselhos, por sempre me ouvir e por ser meu ombro amigo em todos os momentos. Ao meu irmão, Leonardo, pelo apoio, incentivo e companheirismo ao longo dessa trajetória. Às minhas companheiras de todos momentos, minhas cachorras Zoe e Chloe, com seu amor incondicional, presença constante e carinho silencioso, tornaram os dias mais leves.

Ao meu orientador Prof. Dr. Mario Tanomaru Filho, pela oportunidade e confiança depositadas em mim desde o início. Sou profundamente grata por cada ensinamento e orientação para construção desta dissertação. Ao longo deste percurso aprendi não apenas conceitos e técnicas, mas também a importância da responsabilidade e rigor científico. Agradeço, ainda, pela paciência e incentivo nos momentos mais desafiadores, que foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri, pela valiosa contribuição ao longo de toda trajetória. Agradeço imensamente por compartilhar seu conhecimento, por incentivar meu desenvolvimento e por contribuir de forma tão paciente e significativa para a minha formação. Sou grata também pelas conversas e conselhos, pela disponibilidade e pela forma leve e acolhedora com que sempre conduziu o processo, tornando essa caminhada mais tranquila.

A Profa. Dra. Juliane Maria Guerreiro-Tanomaru, pela disponibilidade e dedicação nas execuções das cirurgias, bem como por compartilhar seu conhecimento. Sua colaboração foi fundamental para a condução deste trabalho.

Aos professores Fernanda Ferrari Esteves, Renato Leonardo, Fabio Vilella, Gisele Faria, Estela Sasso, pelo apoio e pelas valiosas contribuições ao longo do mestrado. Agradeço pela disponibilidade, pelos ensinamentos compartilhados e por todo o auxílio que contribuíram de forma significativa para minha formação.

Aos membros titulares e suplentes da banca examinadora, Profa. Dra. Morgana Stabili, Profa. Dra. Raquel Assed, Profa. Dra. Daniela Zandim-Barcelos e Prof. Dr. Paulo Nelson Filho, pela disponibilidade em avaliar este trabalho, bem como pelas contribuições e considerações que certamente enriquecerão esta dissertação.

A minha parceira de pós-graduação e amiga, Catarina Monteiro, pela parceria ao longo de toda esta trajetória e por ter trabalhado ativamente em todas as etapas deste trabalho comigo. Agradeço pelas trocas diárias, pelas conversas, desabafos e pelo apoio constante, que tornaram os desafios mais leves e divertidos e a caminhada possível.

Aos meus amigos da Endodontia, Breno, Lucas, Andréia, Rosmeli, Jesus, Rebeca, Guilherme, Mayara e Bárbara, meus verdadeiros presentes da FOAr e do mestrado. Agradeço pelo aprendizado nas aulas, pelos momentos de descontração, pelos passeios e pelas risadas e por cada sorriso que ajudou a transformar dias difíceis. A amizade, o apoio e a presença de cada um foram essenciais, e certamente essa caminhada não teria sido a mesma sem vocês.

Aos meus amigos da Histologia e Química, Evelin, Lucas, André, Gabriella, Arles, Bolival, Bruna e Vinícius, por toda ajuda, ensinamentos compartilhados, pela paciência e pela colaboração valiosa e constante, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao técnico da histologia, Pedro Simões, o querido Pedrinho da histo, pela ajuda fundamental em todas as etapas do processamento histológico. Agradeço por cada aprendizado compartilhado, pelo cuidado em cada procedimento e pelos momentos de descontração e risadas, que tornaram os dias de trabalho mais leves e agradáveis.

Aos funcionários e servidores da instituição, em especial a Ana Paula, Gabriella, Priscila, Lu e Rosinha, pelo apoio, dedicação e colaboração ao longo

desta trajetória. Agradeço pela atenção, disponibilidade e pelo trabalho essencial que contribuíram para o bom andamento das atividades e para a realização deste mestrado.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2024/15219-2) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

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

Barroti LV. Análise biológica de cimentos biocerâmicos endodônticos e reparadores em subcutâneo de ratos [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

Cimentos de silicato de cálcio foram desenvolvidos como materiais reparadores e cimentos endodônticos, com destaque para biocompatibilidade e bioatividade.

Publicação 1 – avaliação do cimento biocerâmico endodôntico BioRoot Flow (BRF) em comparação aos cimentos BioRoot RCS (BRRCS) e Bio-C Sealer (BCS).

Publicação 2 – avaliação do material biocerâmico reparador NeoMTA2 (NMTA2) em comparação aos cimentos Bio-C Repair (BCR) e Biodentine (BD). A reação tecidual provocada pelos diferentes materiais no tecido conjuntivo subcutâneo de ratos ($n=6$ /grupo/período) foi avaliada por meio da implantação de tubos de dentina preenchidos com os materiais, no período de 7, 15, 30 e 60 dias. Os tubos contendo tecido conjuntivo adjacente foram removidos e processados para inclusão em parafina. Cortes corados com hematoxilina e eosina (H&E) foram utilizados para análise da densidade numérica de células inflamatórias (CIs) e espessura das cápsulas (EC). Outros cortes foram utilizados para a realizar reações imuno-histoquímicas para detecção de interleucina-6 (IL-6) e osteocalcina (OCN). O método de von Kossa e birrefringência foi realizado para identificação de possíveis depósitos de cálcio/fosfato na cápsula. Adicionalmente, a caracterização desses depósitos foi realizada por espectroscopia micro-Raman. Os dados foram submetidos a testes estatísticos ANOVA e pós teste de Tukey ($p<0,05$).

Publicação 1 – Aos 7 dias, BRF e BRRCS apresentaram cápsulas significativamente mais espessas que o BCS e GC ($p < 0,05$), contudo, nos demais períodos, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os cimentos avaliados ($p > 0,05$). Em todos os períodos, não foram observadas diferenças significantes no número de CIs e na imunexpressão de IL-6 nas cápsulas ao redor dos diferentes cimentos. Redução progressiva das CIs, da EC e da IL-6 foi observada ao longo dos períodos, em todos os grupos. A imunomarcagem para OCN, as reações de von Kossa e birrefringência foram positivas nas cápsulas adjacentes aos cimentos. A espectroscopia micro-Raman confirmou a presença de depósitos de cálcio e fosfato nas cápsulas, com picos característicos de estruturas tipo apatita. **Publicação 2** – Aos 7 dias, NMTA2 apresentou menor valor de CIs em comparação ao BCR e BD ($p < 0,05$), porém valores superiores em relação ao GC ($p < 0,05$). Aos 15 dias, o NMTA2 foi similar estatisticamente ao BCR ($p > 0,05$), enquanto ambos apresentaram valores menores que BD ($p < 0,05$). Nos períodos de 30 e 60 dias, não foram observadas diferenças estatísticas entre os materiais avaliados. Em relação à EC não houve diferença significativa entre materiais reparadores avaliados em todos os períodos. Foi observada redução progressiva do número de CIs e da EC ao longo dos períodos em todos os materiais. A reação de von Kossa foi positiva nas cápsulas adjacentes aos materiais reparadores. Conclui-se que todos os cimentos biocerâmicos endodônticos e reparadores avaliados demonstraram ser biocompatíveis e com potencial de bioatividade.

Palavras – chave: Teste de materiais; Endodontia; Cimento de silicato; Imuno-histoquímica; Análise espectral Raman.

Barroti LV. Biological analysis of endodontic bioceramic sealers and repair in rat subcutaneous tissue [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Calcium silicate cements were developed as repair materials and endodontic sealers, with emphasis on biocompatibility and bioactivity. **Publication 1** – to evaluate the tissue reaction of BioRoot Flow (BRF) endodontic bioceramic cement in comparison to BioRoot RCS (BRRCS) and Bio-C Sealer (BCS) sealers. **Publication 2** – to evaluate the tissue reaction of NeoMTA2 (NMTA2) bioceramic repair cement in comparison to Biodentine (BD) and Bio-C Repair (BCR) cements. The tissue reaction caused by different materials in the subcutaneous connective tissue of rats ($n = 6/\text{group/time}$) was evaluated by implanting dentine tubes filled with the materials for 7, 15, 30, and 60 days. The tubes containing adjacent connective tissue were removed and processed for paraffin-embedding. In haematoxylin-eosin-stained (H&E) sections were used to analyse the numerical density of inflammatory cells (ICs) and capsule thickness (CT). Other sections were used to perform immunohistochemical reactions for detection of interleukin-6 (IL-6), and osteocalcin (OCN). The von Kossa and birefringence methods were used to identify possible calcium/phosphate deposits in the capsule. In addition, these deposits were characterised using micro-Raman spectroscopy. The data were subjected to ANOVA statistical tests and Tukey's post hoc test ($p < 0.05$). **Publication 1** – At 7 days, the BRF and BRRCS groups presented significantly thicker capsules than BCS and GC ($p < 0.05$); however, in the other periods, no statistically significant differences were observed between the cements evaluated ($p > 0.05$). In all periods, no significant differences were observed in the number of ICs and IL-6 immunoexpression in the capsules around the different cements. Over time, a progressive reduction in ICs, EC and IL-6 was observed in all groups. Immunomarking for OCN and von Kossa and birefringence reactions were positive in the capsules adjacent to the cements. Micro-Raman spectroscopy confirmed the presence of calcium and phosphate deposits in the capsules, with peaks characteristic of apatite-type structures. **Publication 2** – At 7 days, NMTA2 showed lower CI values compared to BCR and BD ($p < 0.05$), but higher values compared to GC ($p < 0.05$). At 15 days, NMTA2 did not differ statistically from BCR ($p > 0.05$), while both had significantly lower values than BD ($p < 0.05$). At 30 and 60 days, no statistical differences were observed between the materials evaluated. Regarding EC, there was no statistically significant difference between the repair materials evaluated in any of the periods. A progressive reduction in the number of ICs and EC was observed over the periods in all materials. The von Kossa reaction was positive in the capsules adjacent to the repair materials. It is concluded that all endodontic and repair bioceramic cements evaluated proved to be biocompatible and with suggestive bioactivity potential.

Keywords: Materials testing; Endodontics; Silicate cement; Immunohistochemistry; Spectrum analysis, Raman.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 PROPOSIÇÃO.....	17
3 PUBLICAÇÕES	18
3.1 Publicação 1	18
3.2 Publicação 2	51
4 CONCLUSÃO.....	70
REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE : Metodologia expandida.....	77
ANEXO	89

1 INTRODUÇÃO

Os cimentos à base de silicato de cálcio foram inicialmente introduzidos como materiais reparadores e, posteriormente foram desenvolvidas composições para a utilização na obturação do sistema de canais radiculares¹. O destaque desses biomateriais reside em suas excelentes propriedades biológicas, como biocompatibilidade e a bioatividade¹. Esses cimentos apresentam propriedades físico-químicas favoráveis, como liberação de íons, porosidade, tempo de presa e radiopacidade². As propriedades biológicas desses materiais estão diretamente relacionadas à sua capacidade de promover um ambiente alcalino e liberar íons cálcio, modulando a resposta celular, favorecendo a formação de tecido mineralizado e a capacidade de selamento^{3,4}.

Três apresentações de cimentos de silicato de cálcio estão disponíveis comercialmente: pronto para uso, pó/líquido e pó/gel. A primeira apresentação, a hidratação é obtida a partir da umidade dos tecidos dentinários e/ou periodontais adjacentes, enquanto o formato pó/líquido e pó/gel apresenta o início da hidratação durante a manipulação do material⁵⁻⁷.

BioRoot Flow (BRF, Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, França) foi recentemente desenvolvido como cimento biocerâmico endodôntico. BRF é composto por silicato tricálcico, carbonato de cálcio, óxido de zircônio, propilenoglicol, sílica (aerosil), copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sódio, povidona, isohexadecano e polissorbato⁸. BRF apresenta potencial para modular a diferenciação celular, promovendo a expressão de genes relacionados à formação óssea e cementária⁹, além de ter mostrado atividade antibacteriana contra *E. faecalis* e pH alcalino¹⁰. No entanto, ainda não existem estudos *in vivo* sobre este material em relação à biocompatibilidade e bioatividade.

Novos materiais devem ser avaliados comparativamente aos materiais de referência à base de silicato de cálcio, amplamente descritos na literatura. Bio-C Sealer (Angelus, Londrina, PR, Brasil) é um cimento endodôntico biocerâmico à base de silicatos de cálcio, pronto para uso, que apresenta propriedades físico-químicas e biológicas favoráveis, incluindo adequada capacidade de preenchimento de canais radiculares com achatamento bem como preenchimento do terço apical de canais curvos de molares inferiores^{7,11-14}. BioRoot RCS (Septodont, Saint-Maur-des-

Fossés, França), por sua vez, é um cimento biocerâmico de sistema pó-líquido, em que o líquido contém água, cloreto de cálcio e policarboxilato¹⁵. Diversos estudos destacam que estes materiais apresentam propriedades físico-químicas adequadas, como radiopacidade e elevada alcalinidade, associadas a um desempenho biológico *in vivo*, apresentando biocompatibilidade e potencial bioativo^{11,16-22}. Os estudos têm evidenciado que a reação inflamatória inicial induzida pelos cimentos biocerâmicos é suprimida ao longo do tempo favorecendo a proliferação de fibroblastos e formação de colágeno, além da presença de células positivas para osteocalcina e depósitos de cálcio e fosfato, fatores que contribuem para o desempenho clínico do material^{11,16-22}.

Os materiais à base de silicato de cálcio reparadores são recomendados para o selamento de comunicações entre o sistema de canais radiculares e o periodonto, apresentando capacidade de selamento, biocompatibilidade, ação antibacteriana, potencial de induzir formação de tecido mineralizado e radiopacidade²³. Apesar de ser um material biocompatível²⁴ e ser amplamente utilizado para diversas aplicações, como tratamento de perfuração radicular, obturação retrógrada, capeamento pulpar, pulpotomia, apicificação, apicigênese e pulpotomia²⁵, o trióxido de agregado mineral (MTA) apresenta limitações²⁶ como dificuldade de manipulação, consistência arenosa, tempo de presa longo e potencial para descoloração dentária²⁴. Para superar essas desvantagens, diferentes radiopacificadores, aditivos e veículos são utilizados em novas formulações de cimentos de silicatos de cálcio.

O NeoMTA 2 (NuSmile Avalon Biomed, Houston, TX, EUA) é um cimento biocerâmico multifuncional, recentemente introduzido no mercado, indicado tanto material reparador quanto para uso como cimento endodôntico, dependendo da proporção pó-gel empregada²⁷. Esse material foi desenvolvido como uma versão aprimorada do NeoMTA Plus, incorporando partículas de pó mais finas e óxido de tântalo como agente radiopacificador, o que resulta em melhor fluidez, maior capacidade de preenchimento e desempenho clínico otimizado²⁸, além de apresentar solubilidade dentro dos limites estabelecidos pela ISO 6876:2012²⁷. Contudo, ainda não existem estudos *in vivo* sobre este novo material reparador em relação à biocompatibilidade e bioatividade.

Nesse contexto, cimentos de versões anteriores servem como referência para a avaliação do desempenho da nova formulação. O Biodentine (Septodont, Saint

Maur des Fosses, França) é um material biocerâmico, introduzido em 2010, amplamente empregado como substituto da dentina e em procedimentos de reparo, devido às suas propriedades de selamento, resistência mecânica, tempo de presa reduzido e biocompatibilidade²⁹⁻³². De forma semelhante, o Bio-C Repair (Angelus, Londrina, PR, Brasil), introduzido em 2019, apresenta características bioativas, estimulando a reparação tecidual e a biomineralização, além de apresentar menor solubilidade em comparação aos materiais convencionais³². Diversos estudos destacam que estes materiais apresentam propriedades biológicas favoráveis *in vivo*, como adequada biocompatibilidade e potencial bioativo, sugerindo sua utilização como material reparador^{22,30,33-35}.

Após a obtenção de resultados satisfatórios em ensaios *in vitro*, a biocompatibilidade de novos cimentos biocerâmicos deve ser verificada também *in vivo*, permitindo a análise da reação do tecido conjuntivo subcutâneo frente aos materiais³⁶. Os estudos *in vivo* são fundamentais para analisar como os cimentos endodônticos influenciam a resposta imunoinflamatória do organismo, podendo favorecer o reparo tecidual^{30,37,38} ou manter o processo inflamatório por maior tempo³⁹, pois a resposta tecidual está diretamente relacionada à composição do biomaterial²⁴. A interação entre o material e as células do hospedeiro regula a liberação de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, modulando a cicatrização e promovendo a reorganização estrutural dos tecidos. Esse processo envolve a ativação de fibroblastos e a deposição de colágeno, etapas essenciais para a reparação e manutenção da integridade do tecido conjuntivo^{37,38}.

A bioatividade refere-se aos efeitos celulares provocados pela liberação de substâncias e íons biologicamente ativos do biomaterial, favorecendo a biomineralização⁴⁰, sendo desejável em cimentos de silicato de cálcio pela sua atividade biológica e capacidade de estabelecer ligação com o tecido^{41,42}. Em materiais à base de silicato de cálcio, a bioatividade ocorre após a hidratação, quando os íons cálcio liberados reagem com íons hidroxila, formando hidróxido de cálcio e criando um ambiente alcalino com efeito antimicrobiano⁴³⁻⁴⁵. A interação do cálcio com o dióxido de carbono tecidual leva à formação de carbonato de cálcio, contribuindo para a redução da inflamação e estimulando a deposição de cálcio e fosfato, evidenciada por técnicas como coloração de von Kossa e luz polarizada. Essas estruturas são indicativas de calcita amorfa e sugerem o material apresenta potencial de osteoindução^{44,46-49}.

A reação imuno-histoquímica permite identificar proteínas em tecido preservado por meio da ligação específica de anticorpos à proteína-alvo, sendo a visualização feita por detecção cromogênica⁵⁰. Entre os marcadores utilizados, a osteocalcina destaca-se por ser secretada por osteoblastos, atuar na ligação ao cálcio e indicar células maduras envolvidas na formação de tecidos mineralizados⁵¹⁻⁵³. Já a IL-6, uma citocina pró-inflamatória, exerce papel central na resposta inflamatória^{30,54}, reabsorção óssea^{31,55}, sendo amplamente estudada como mediador da resposta do hospedeiro^{21,30,34,38,54,56}.

A implantação subcutânea de tubo de polietileno em tecido conjuntivo de ratos é um método consolidado para avaliar a biocompatibilidade e bioatividade de materiais endodônticos, sendo recomendado pela ISO 7405:2025 por permitir identificar o tipo e a evolução das reações locais induzidas pelos materiais^{36,38,50,57}. Embora esses tubos sejam amplamente utilizados, eles apresentam limitações para cimentos de silicato de cálcio, pois não permitem a interação da dentina com o biomaterial^{58,59}. Tubos de dentina, por sua vez, não são irritantes ao tecido subcutâneo e permitem avaliar de forma mais precisa a bioatividade desses materiais, uma vez que a umidade dos fluidos teciduais é essencial para a reação de presa e formação de apatita em contato com a dentina^{44,59-62}.

Dada a constante introdução de biocerâmicos na prática clínica, a caracterização de suas propriedades biológicas torna-se imperativa. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta tecidual *in vivo* induzida pelo cimento endodôntico BioRoot Flow (BRF), em comparação aos cimentos BioRoot RCS (BRRCS) e Bio-C Sealer (BCS). Adicionalmente, sob a mesma perspectiva experimental, investigou-se o potencial biológico do cimento reparador NeoMTA2 (NMTA2) frente aos materiais Bio-C Repair (BCR) e Biodentine (BD). A análise foi conduzida por meio do modelo de implantação de tubos de dentina no tecido subcutâneo de ratos, permitindo uma avaliação comparativa da reação inflamatória e do potencial bioativo.

4 CONCLUSÃO

Todos os cimentos biocerâmicos avaliados demonstraram adequada biocompatibilidade e potencial bioativo. Apesar das diferenças na intensidade da resposta tecidual inicial, mais acentuada para BRF e mais atenuada para o NMTA2, todos os materiais promoveram uma resposta biológica favorável ao longo do tempo, com redução progressiva da inflamação e estimulando a formação de precipitados minerais. Esses achados demonstram que os materiais apresentam desempenho biológico compatível com seu uso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Benetti F, Gomes-Filho JE, de Azevedo-Queiroz IO, Carminatti M, Conti LC, Dos Reis-Prado AH et al. Biological assessment of a new ready-to-use hydraulic sealer. *Restor Dent Endod*. 2021; 46(2): e21.
2. Guimarães BM, Prati C, Duarte MAH, Bramante CM, Gandolfi MG. Physicochemical properties of calcium silicate-based formulations MTA Repair HP and MTA Vitalcem. *J Appl Oral Sci*. 2018; 26: e2017115.
3. Sarkar NK, Caicedo R, Ritwik P, Moiseyeva R, Kawashima I. Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *J Endod*. 2005; 31(2): 97-100.
4. Dawood AE, Manton DJ, Parashos P, Wong R, Palamara J, Stanton DP et al. The physical properties and ion release of CPP-ACP-modified calcium silicate-based cements. *Aust Dent J*. 2015; 60(4): 434-44.
5. Ozlek E, Gündüz H, Akkol E, Neelakantan P. Dentin moisture conditions strongly influence its interactions with bioactive root canal sealers. *Restor Dent Endod*. 2020; 45(2): e24.
6. Zamparini F, Prati C, Taddei P, Spinelli A, Di Foggia M, Gandolfi MG. Chemical-physical properties and bioactivity of new premixed calcium silicate-bioceramic root canal sealers. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(22): 13914.
7. Janini ACP, Pelepenko LE, Boldieri JM, Dos Santos VAB, da Silva NA, Raimundo IM Jr et al. Biocompatibility analysis in subcutaneous tissue and physico-chemical analysis of pre-mixed calcium silicate-based sealers. *Clin Oral Investig*. 2023; 27(5): 2221-34.
8. Bhandari SS, Palin W, Kuehne SA, Camilleri J. Investigating best practice for specimen preparation for biological testing of root canal sealers. *Dent Mater*. 2024; 40(3): 387-92.
9. López-García S, Sanz JL, Murcia L, García-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.
10. Liu H, Chen C, Wang Z, Shen Y. Correlations among antibacterial efficacy in dentinal tubules, pH, and calcium ion release of 5 premixed calcium silicate-based sealers in a novel ex vivo model. *J Endod*. 2025; 51(11): 1599-1608.
11. Zordan-Bronzel CL, Esteves Torres FF, Tanomaru-Filho M, Chávez-Andrade GM, Bosso-Martelo R, Guerreiro-Tanomaru JM. Evaluation of physicochemical properties of a new calcium silicate-based sealer, Bio-C Sealer. *J Endod*. 2019; 45(10): 1248-52.

12. Tavares KIMC, Pinto JC, Santos-Junior AO, Torres FFE, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M. Micro-CT evaluation of filling of flattened root canals using a new premixed ready-to-use calcium silicate sealer by single-cone technique. *Microsc Res Tech.* 2021; 84(5): 976-81.
13. Santos-Junior AO, Tanomaru-Filho M, Pinto JC, Tavares KIMC, Torres FFE, Guerreiro-Tanomaru JM. Effect of obturation technique using a new bioceramic sealer on the presence of voids in flattened root canals. *Braz Oral Res.* 2021; 35: e028.
14. Pinto JC, Torres FFE, Lucas-Oliveira E, Bonagamba TJ, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M. Evaluation of curved root canals filled with a new bioceramic sealer: a microcomputed tomographic study using images with different voxel sizes and segmentation methods. *Microsc Res Tech.* 2021; 84(12): 2960-7.
15. Arikatla SK, Chalasani U, Mandava J, Yelisela RK. Interfacial adaptation and penetration depth of bioceramic endodontic sealers. *J Conserv Dent.* 2018; 21(4): 373-7.
16. Alves Silva EC, Tanomaru-Filho M, da Silva GF, Delfino MM, Cerri PS, Guerreiro-Tanomaru JM. Biocompatibility and bioactive potential of new calcium silicate-based endodontic sealers: Bio-C Sealer and Sealer Plus BC. *J Endod.* 2020; 46(10): 1470-7.
17. Antunes TBM, Janini ACP, Pelepenko LE, Abuna GF, Paiva EM, Sinhoreti MAC *et al.* Heating stability, physical and chemical analysis of calcium silicate-based endodontic sealers. *Int Endod J.* 2021; 54(7): 1175-88.
18. Wuerschling SN, Diegritz C, Hickel R, Huth KC, Kollmuss M. A comprehensive in vitro comparison of the biological and physicochemical properties of bioactive root canal sealers. *Clin Oral Investig.* 2022; 26(10): 6209-22.
19. Kooanantkul C, Shelton RM, Camilleri J. Comparison of obturation quality in natural and replica teeth root-filled using different sealers and techniques. *Clin Oral Investig.* 2023; 27(5): 2407-17.
20. Tanomaru-Filho M, Lucchesi MB, Santos-Junior AO, Tavares KIMC, Pinto JC, Guerreiro-Tanomaru JM. Filling ability of ready-to-use or powder-liquid calcium silicate-based sealers after ultrasonic agitation. *Braz Dent J.* 2024; 35: 5802.
21. Inada RNH, Silva ECA, Lopes CS, Queiroz MB, Torres FFE, da Silva GF. Biocompatibility, bioactivity, porosity, and sealer/dentin interface of bioceramic ready-to-use sealers using a dentin-tube model. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 16768.
22. Silva ECA, Pradelli JA, Silva GFD, Cerri PS, Tanomaru-Filho M, Guerreiro-Tanomaru JM. Biocompatibility and bioactivity of bioceramic sealers containing 1% cetrimide. *Braz Oral Res.* 2025; 39: e042.
23. Tirone F, Salzano S, Piattelli A, Perrotti V, Iezzi G. Response of periodontium to mineral trioxide aggregate and Biodentine: a pilot histological study on humans. *Aust Dent J.* 2018; 63(2): 231-41.

24. Cintra LTA, Benetti F, de Azevedo Queiroz ÍO, de Araújo Lopes JM, Penha de Oliveira SH, Sivieri Araújo G *et al.* Cytotoxicity, biocompatibility, and biomineralization of the new high-plasticity MTA material. *J Endod.* 2017; 43(5): 774-8.
25. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod.* 2010 Mar;36(3):400-13.
26. Benetti F, Queiroz ÍOA, Cosme-Silva L, Conti LC, Oliveira SHP, Cintra LTA. Cytotoxicity, biocompatibility and biomineralization of a new ready-for-use bioceramic repair material. *Braz Dent J.* 2019; 30(4): 325-32.
27. Pradelli JA, Jampani JLA, Santos-Junior AO, Tanomaru-Filho M, Guerreiro-Tanomaru JM. Physicochemical and antibiofilm properties of new ready-to-use and powder/gel bioceramic endodontic sealers. *Braz Oral Res.* 2025; 39: e076.
28. Alqahtani AS, Sulimany AM, Alayad AS, Alqahtani AS, Bawazir OA. Evaluation of the shear bond strength of four bioceramic materials with different restorative materials and timings. *Materials (Basel).* 2022; 15(13): 4668.
29. Sinkar RC, Patil SS, Jogad NP, Gade VJ. Comparison of sealing ability of ProRoot MTA, RetroMTA, and Biodentine as furcation repair materials: an ultraviolet spectrophotometric analysis. *J Conserv Dent.* 2015; 18(6): 445-8.
30. da Fonseca TS, da Silva GF, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS. In vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunoexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus. *Int Endod J.* 2016; 49(2): 145-53.
31. da Fonseca TS, Silva GF, Guerreiro-Tanomaru JM, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M, Cerri PS. Mast cells and immunoexpression of FGF-1 and Ki-67 in rat subcutaneous tissue following the implantation of Biodentine and MTA Angelus. *Int Endod J.* 2019; 52(1): 54-67.
32. Shetty A, Sultana HA, Srirekha A, Champa C, Pal S, Sahithi V. Comparative evaluation of sealing potential of Mineral Trioxide Aggregate, Biodentine, and Bio-C Repair in furcation perforations: a glucose penetration study. *J Conserv Dent Endod.* 2025; 28(2): 144-9.
33. Queiroz MB, Inada RNH, Lopes CS, Guerreiro-Tanomaru JM, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M *et al.* Bioactive potential of Bio-C Pulpo is evidenced by presence of birefringent calcite and osteocalcin immunoexpression in the rat subcutaneous tissue. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022; 110(10): 2369-80.
34. Inada RNH, Queiroz MB, Lopes CS, Silva ECA, Torres FFE, da Silva GF *et al.* Biocompatibility, bioactive potential, porosity, and interface analysis calcium silicate repair cements in a dentin tube model. *Clin Oral Investig.* 2023; 27(7): 3839-53.

35. Campi LB, Rodrigues EM, Torres FFE, Reis JMDSN, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M. Physicochemical properties, cytotoxicity and bioactivity of a ready-to-use bioceramic repair material. *Braz Dent J.* 2023; 34(1): 29-38.
36. Santos JM, Coelho CM, Sequeira DB, Marques JA, Pereira JF, Sousa V *et al.* Subcutaneous implantation assessment of new calcium-silicate based sealer for warm obturation. *Biomedicines.* 2021; 9(1): 24.
37. Silva GF, Guerreiro-Tanomaru JM, da Fonseca TS, Bernardi MIB, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M *et al.* Zirconium oxide and niobium oxide used as radiopacifiers in a calcium silicate-based material stimulate fibroblast proliferation and collagen formation. *Int Endod J.* 2017; 50 Suppl 2: e95-108.
38. Saraiva JA, da Fonseca TS, da Silva GF, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M *et al.* Reduced interleukin-6 immunoexpression and birefringent collagen formation indicate that MTA Plus and MTA Fillapex are biocompatible. *Biomed Mater.* 2018; 13(3): 035002.
39. Zmener O, Martinez Lalis R, Pameijer CH, Chaves C, Kokubu G, Grana D. Reaction of rat subcutaneous connective tissue to a mineral trioxide aggregate-based and a zinc oxide and eugenol sealer. *J Endod.* 2012; 38(9): 1233-8.
40. Rodríguez-Lozano FJ, López-García S, García-Bernal D, Tomás-Catalá CJ, Santos JM, Llena C *et al.* Chemical composition and bioactivity potential of the new Endosequence BC Sealer formulation HiFlow. *Int Endod J.* 2020; 53(9): 1216-28.
41. Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res.* 1971; 5(6): 117-41.
42. Vallittu PK, Boccaccini AR, Hupa L, Watts DC. Bioactive dental materials-do they exist and what does bioactivity mean? *Dent Mater.* 2018; 34(5): 693-4.
43. Tronstad L, Wennberg A. In vitro assessment of the toxicity of filling materials. *Int Endod J.* 1980; 13(3): 131-8.
44. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Otoboni Filho JA, Bernabé PF, Dezan Júnior E. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tubes filled with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide. *J Endod.* 1999; 25(3): 161-6.
45. Wang X, Sun H, Chang J. Characterization of Ca₃SiO₅/CaCl₂ composite cement for dental application. *Dent Mater.* 2008; 24(1): 74-82.
46. Viola NV, Guerreiro-Tanomaru JM, da Silva GF, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M, Cerri PS. Biocompatibility of an experimental MTA sealer implanted in the rat subcutaneous: quantitative and immunohistochemical evaluation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012; 100(7): 1773-81.

47. Martins CM, Gomes-Filho JE, de Azevedo Queiroz ÍO, Ervolino E, Cintra LT. Hypertension undermines mineralization-inducing capacity of and tissue response to Mineral Trioxide Aggregate endodontic cement. *J Endod*. 2016; 42(4): 604-9.
48. Collado-González M, García-Bernal D, Oñate-Sánchez RE, Ortolani-Seltenerich PS, Álvarez-Muro T, Lozano A *et al*. Cytotoxicity and bioactivity of various pulpotomy materials on stem cells from human exfoliated primary teeth. *Int Endod J*. 2017; 50 Suppl 2: e19-30.
49. Cosme-Silva L, Santos AFD, Lopes CS, Dal-Fabbro R, Benetti F, Gomes-Filho JE *et al*. Cytotoxicity, inflammation, biomineralization, and immunoexpression of IL-1 β and TNF- α promoted by a new bioceramic cement. *J Appl Oral Sci*. 2020; 28: e20200033.
50. Alfahlawy A, Selim MAA, Hassan HY. Biocompatibility of three different root canal sealers, experimental study. *BMC Oral Health*. 2023; 23(1): 715.
51. Bonewald LF, Harris SE, Rosser J, Dallas MR, Dallas SL, Camacho NP *et al*. von Kossa staining alone is not sufficient to confirm that mineralization in vitro represents bone formation. *Calcif Tissue Int*. 2003; 72(5): 537-47.
52. Komori T. Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20): 7513.
53. Santiago MC, Gomes-Cornélio AL, de Oliveira LA, Tanomaru-Filho M, Salles LP. Calcium silicate-based cements cause environmental stiffness and show diverse potential to induce osteogenesis in human osteoblastic cells. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 16784.
54. Silva GF, Bosso R, Ferino RV, Tanomaru-Filho M, Bernardi MI, Guerreiro-Tanomaru JM *et al*. Microparticulated and nanoparticulated zirconium oxide added to calcium silicate cement: Evaluation of physicochemical and biological properties. *J Biomed Mater Res A*. 2014; 102(12): 4336-45.
55. Barbosa DD, Delfino MM, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Silva GF *et al*. Histomorphometric and immunohistochemical study shows that tricalcium silicate cement associated with zirconium oxide or niobium oxide is a promising material in the periodontal tissue repair of rat molars with perforated pulp chamber floors. *Int Endod J*. 2021; 54(5):736-52.
56. Silva ECA, Tanomaru-Filho M, Silva GF, Lopes CS, Cerri PS, Guerreiro Tanomaru JM. Evaluation of the biological properties of two experimental calcium silicate sealers: an in vivo study in rats. *Int Endod J*. 2021; 54(1): 100-11.
57. Ashraf H, Shafagh P, Mashhadi Abbas F, Heidari S, Shahoon H, Zandian A *et al*. Biocompatibility of an experimental endodontic sealer (Resil) in comparison with AH26 and AH-Plus in rats: an animal study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2022; 16(2): 112-7.

58. 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. *J Endod*. 2009; 35(5): 731-6.
59. Dreger LA, Felipe WT, Reyes-Carmona JF, Felipe GS, Bortoluzzi EA, Felipe MC. Mineral trioxide aggregate and Portland cement promote biomineralization in vivo. *J Endod*. 2012; 38(3): 324-9.
60. Prati C, Gandolfi MG. Calcium silicate bioactive cements: biological perspectives and clinical applications. *Dent Mater*. 2015; 31(4): 351-70.
61. Gandolfi MG, Taddei P, Tinti A, Prati C. Apatite-forming ability (bioactivity) of ProRoot MTA. *Int Endod J*. 2010; 43(10): 917-29.
62. Aksel H, Küçükkaya Eren S, Askerbeyli Örs S, Karaismailoğlu E. Surface and vertical dimensional changes of mineral trioxide aggregate and biodentine in different environmental conditions. *J Appl Oral Sci*. 2018; 27: e20180093.