



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

UISEU

BIODENTINE EM PERFURAÇÕES DE FURCA - REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Natacha Costa Alves

Viseu, 2021



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

UISEU

BIODENTINE EM PERFURAÇÕES DE FURCA - REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Natacha Costa Alves

Orientador: Prof. Doutor Miguel Cardoso

Co-orientador: Prof. Doutora Dora Catré

Viseu, 2021

Dedicatórias

Aos meus pais, Cristina e Luís,

Por todo o carinho, disponibilidade, esforço e dedicação nesta caminhada, que
sem eles não seria possível.

Aos meus avós, Lurdes, José, Alfredo e Céu,

que de uma maneira especial me deram luz e motivação ao longo de todas as
jornadas importantes na minha vida.

A toda a minha família,

por me tornarem uma pessoa melhor todos os dias.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Prof. Doutor Miguel Cardoso**, e à minha coorientadora, **Prof. Doutora Dora Catré**, por toda a disponibilidade, dedicação e ensinamentos ao longo deste projeto. O meu sincero obrigada!

À minha família, por toda a motivação, dedicação, carinho durante esta jornada.

Às minhas amigas de Viseu, que contribuíram para o meu crescimento pessoal durante estes 5 anos.

À minha binómia, Beatriz, por todo o apoio e entreaajuda.

Resumo

Introdução: As perfurações de furca correspondem à segunda causa mais comum de insucessos endodônticos. Um material reparador deve garantir um correto selamento da perfuração de furca, ser biocompatível com os tecidos circundantes periodontais e resistir às forças de deslocamento, aquando da sua aplicação. O Biodentine® (Septodont Inc., Saint Maur des Fossés, Île-de-France, França) é um material à base de silicato de cálcio que foi aprovado para uso dentário nos EUA, pela FDA, em 2009 e tem uma vasta gama de aplicações na área da Endodontia. O objetivo principal desta revisão sistemática foi analisar a evidência de forma sistemática acerca da eficácia do Biodentine na reparação de perfurações de furca.

Materiais e Métodos: Foi feita a pesquisa nas plataformas *Pubmed/MEDLINE*, *Cochrane Library*, *Web of Science* e *Scopus*, com os termos Mesh definidos na estratégia, sendo a seleção dos artigos conduzida por critérios de inclusão e exclusão.

Resultados: Foram incluídos 25 artigos nesta revisão sistemática, em que 76% correspondiam a estudos *in vitro*, em dentes humanos, e os restantes estudos *in vivo*, em dentes de animais. Dos 19 estudos *in vitro*, 11 faziam referência à capacidade de selamento do Biodentine, e os restantes avaliavam a força necessária ao deslocamento do Biodentine. Todos os estudos *in vivo* avaliaram a resposta dos tecidos periodontais, aquando da aplicação de Biodentine na área perfurada. Dos 25 estudos, 24 comprovaram a eficácia do Biodentine com resultados semelhantes ou superiores a outros materiais de reparação.

Conclusão: O Biodentine mostrou ser uma boa alternativa na reparação de perfurações de furca demonstrando boa capacidade de selamento, boa resistência às forças de deslocamento e biocompatibilidade. É necessária uma confirmação destes resultados em ambiente clínico.

Palavras-chave: Biodentine, perfurações de furca

Abstract

Introduction: Furcal perforations are the second most common cause of endodontic failure. The repair material must guarantee a correct furcation perforation seal, be biocompatible with the surrounding periodontal tissues and resist to displacement forces, when applied. Biodentine® (Septodont Inc., Saint Maur des Fossés, Ilhale-de-France, France) is a calcium silicate-based material that was approved for dental use in the USA by the FDA in 2009 and has a wide range of applications in the field of Endodontics. The main objective of this systematic review was to systematically analyze the evidence about the effectiveness of Biodentine in the repair of furcal perforations.

Materials and methods: The search was guided on *Pubmed/MEDLINE*, *Cochrane Library*, *Web of Science* and *Scopus*, with the Mesh terms defined in the strategy, and the selection of the articles was managed by inclusion and exclusion criteria.

Results: 25 articles were included in this systematic review, of which 76% corresponded to *in vitro* studies, in human teeth, and the remaining to *in vivo* studies, in animal teeth. Of the 19 *in vitro* studies, 11 referred to the sealing ability of Biodentine, and the remaining evaluated its push-out bond strength. All *in vivo* studies evaluated the response of periodontal tissues when applying Biodentine in the perforated area. Of the 25 studies, 24 proved the effectiveness of Biodentine with similar or superior results to other soma materials.

Conclusion: Biodentine proved to be a good alternative for furcation perforation repair, demonstrating good sealing ability, good resistance to displacement forces and biocompatibility. The confirmation of these results by clinical studies is necessary.

Key words: Biodentine, Furcation Perforation

Índice

1. Introdução	3
1.1. <i>Endodontia</i>	3
1.2 <i>Perfurações de Furca</i>	4
1.2.1 A importância dos meios de diagnóstico	6
1.3 <i>Resposta Imune</i>	7
1.4 <i>Tratamento</i>	8
1.4.1. Materiais reparadores.....	10
1.5 <i>Biodentine</i> ®.....	11
2. Objetivos	16
3. Materiais e Métodos	19
3.1 <i>Biodentine em Perfurações de Furca- Revisão Sistemática</i>	19
3.1.1 Questão PICO.....	19
3.1.2 Estratégias de pesquisa.....	19
3.1.3 Critérios de inclusão e exclusão	20
3.1.4 Organização e análise dos dados	20
4. Resultados	24
5. Discussão.....	32
6. Conclusão	45
7. Bibliografia	49

Índice de Tabelas

Tabela 1- Estudos relativos à capacidade de selamento do Biodentine *in vitro* em perfurações de furca em dentes humanos..... 26

Tabela 2- Estudos relativos à força necessária ao deslocamento do Biodentine *in vitro* em perfurações de furca dentes humanos 27

Tabela 3- Estudos relativos à resposta dos tecidos periodontais *in vivo* ao Biodentine em perfurações de furca em dentes de animais 28

Índice de figuras

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos	25
-----------------------------------------------------------	-----------

Abreviaturas

BD- Biodentine

PF- Perfuração de furca

EndoS- Endosequence,

MTA- Agregado Trióxido Mineral

CIV- Cimento de ionómero de vidro

HAP- Hidroxiapatite

MA- Ácido maleico

PO- Ácido fosfórico

CA- Ácido cítrico

CHX- Clorexidina,

Mol- Molares

PM- Pré-molares

Mand- Mandibulares

Mx- Maxilares

OPN- Osteopontina

Introdução

1. Introdução

1.1. Endodontia

A endodontia é um ramo da medicina dentária que concerne o estudo da forma, função e saúde, lesões e doenças da polpa dentária e região perirradicular, a sua prevenção e respetivo tratamento (1) e cuja história remota ao século XVII. (2)

Esta ciência foi alvo de diversas alterações conceptuais, que se repercutiram em mudanças nas abordagens terapêuticas.

Inicialmente, a endodontia centrava-se apenas no alívio da dor, sem qualquer abordagem que envolvesse a remoção da polpa dentária.(2)

Atualmente, sabe-se que o tratamento endodôntico engloba a eliminação de microrganismos dos canais radiculares, concomitantemente com a desinfecção desses mesmos canais e preenchimento com um material que permita proporcionar um selamento adequado, mantendo-se assim a função e estética da peça dentária.

Antes de qualquer plano de tratamento, deve ser realizada uma boa história médica e dentária e um exame extra e intraoral minucioso para se conseguir chegar a um correto diagnóstico. (1)

Segundo a European Society of Endodontology (1) são indicações específicas para a realização de tratamento endodôntico situações de dentes com dano irreversível ou necrose da polpa, ou que apresentem sinais radiográficos de infeção dentária e antes de determinados procedimentos restauradores/reabilitadores quando existe possibilidade de ocorrência de exposição pulpar.

Está contraindicado o tratamento endodôntico em dentes que não sejam passíveis de serem restaurados ou não tenham suporte periodontal suficiente, pacientes pouco colaborantes dado se tratar de um procedimento moroso, má condição oral e patologia que não possa ser tratada num período de tempo razoável.

São erros iatrogênicos que podem ocorrer durante um tratamento endodôntico (3):

- Erros durante a cavidade de acesso: 1- corte excessivo; 2- perfurações de furca;
- Erros durante a limpeza e instrumentação canal: 1- degraus; 2- transporte de raspas de dentina para a zona apical; 3- *stripping*; 4- fratura de instrumentos; 5- perfuração radicular
- Erros durante a obturação canal: presença de lacunas; 2- subobturação; 3- sobreobturação.

1.2 Perfurações de Furca

O termo perfuração é definido pela Associação Americana de Endodontia (AAE) como uma comunicação mecânica ou patológica entre o sistema de canais radiculares e a superfície externa do dente. (4)

As perfurações, normalmente, podem advir de reabsorções, cáries e eventos iatrogênicos no decorrer de um tratamento endodôntico (5,6) e correspondem à segunda causa mais comum de insucessos endodônticos. (4,5)

Variações anatômicas ao nível canal: podem por vezes acontecer e a não atenção às mesmas, assim como uma má interpretação radiográfica, contribuem significativamente para o aumento da incidência de perfurações.

Um exemplo descrito na literatura é a presença de uma terceira raiz, localizada distolingualmente em molares inferiores, mais comumente em primeiros molares, (6) denominada raiz entomolar.

As perfurações de furca resultam na criação de uma comunicação artificial entre a cavidade pulpar e os tecidos periradiculares e, devido à proximidade desta área de furca do epitélio juncional, poderá ocorrer migração do mesmo, levando a uma perda do ligamento periodontal, comprometendo futuramente a saúde periodontal. (7)

Outros fenômenos são possíveis de acontecer, como destruição de osso alveolar perirradicular em redor da perfuração (5) e do ligamento periodontal. (6)

Vários fatores devem ser equacionados no que concerne ao prognóstico de um dente no qual houve ocorrência de uma perfuração na área da furca.

Segundo Fuss e Trope (8) o prognóstico de uma perfuração vai depender de vários fatores, tais como: 1- Tempo entre a ocorrência da perfuração e respectivo tratamento; 2- Tamanho da perfuração; 3- Local da perfuração.

O tempo é um fator determinante no prognóstico de uma perfuração.

Como já foi mencionado anteriormente, uma perfuração gera uma comunicação artificial entre a cavidade pulpar e os tecidos perirradiculares, portanto quanto maior o intervalo de tempo, maior será o foco infeccioso e infiltração bacteriana nos tecidos periodontais, com conseqüente migração de epitélio juncional, destruição periodontal e reabsorção óssea.

O selamento imediato de uma perfuração permite melhorias significativas no prognóstico, evitando assim a perda do dente. (8,9)

O tamanho de uma perfuração está entre os fatores com mais influência no sucesso da reparação, sendo que perfurações de tamanho reduzido permitem restaurações diretas e imediatas, que por sua vez, diminuem a possibilidade de ocorrer migração do epitélio juncional para a área perfurada. (10)

Segundo Himel et al. (11) o prognóstico de uma perfuração é inversamente proporcional ao tamanho da mesma.

Perfurações ao nível da crista óssea podem funcionar como uma porta de entrada de bactérias para o espaço biológico, levando à migração do epitélio juncional, sendo de prognóstico questionável; (8,11) perfurações localizadas coronalmente ou apicalmente à crista óssea estão descritas como indicadoras de bom prognóstico; as perfurações a nível lateral são normalmente de menores dimensões e portanto costumam ser de bom prognóstico, no entanto pode ocorrer crescimento excessivo do epitélio gengival para o local da perfuração e piorar substancialmente o prognóstico do dente. (12)

No que concerne às perfurações na zona de furca de dentes multirradiculares o prognóstico é também duvidoso, devido às próprias características anatómicas desta área e à proximidade desta com o epitélio juncional e o sulco gengival, levando à contaminação do ligamento periodontal.

1.2.1 A importância dos meios de diagnóstico

O diagnóstico precoce de uma perfuração é de extrema importância para a seleção da melhor opção terapêutica, de modo a alcançar resultados de forma rápida, melhorando significativamente o prognóstico do dente.

Existem vários métodos para se fazer um diagnóstico de uma perfuração, como a avaliação da hemorragia dos canais radiculares durante a instrumentação ou avaliação indireta através de cones de papel esterilizados, avaliação radiográfica e localizadores eletrônicos apicais. (13)

A hemorragia pode ser indicadora da existência de uma perfuração e a colocação de um cone de papel esterilizado poderá ser útil na detecção de perfurações de tamanho menor.

As radiografias periapicais continuam a ser amplamente utilizadas e uma ferramenta de diagnóstico útil para a detecção de perfurações, no entanto, integram algumas limitações que se focam sobretudo em distorções geométricas, limitando as informações que nos podem ser fornecidas relativamente ao tamanho, localização das raízes ou existência de lesões periapicais. (14)

Surge então o CBCT (Cone Beam Computer Tomography), que nos permite ultrapassar certas limitações como a sobreposição de estruturas anatómicas ou de osso cortical no local da perfuração, melhorando a visualização e a retirada de informações. (15)

Para além da avaliação dos sinais e sintomas, existem também os localizadores apicais eletrônicos, microscópios cirúrgicos e endoscópios, (15) no entanto estes métodos apenas podem ser utilizados para detetar perfurações em dentes não tratados endodonticamente, ou seja, sem os canais obturados. (16)

Para a utilização de um localizador apical é de extrema importância que o clínico tenha conhecimento da anatomia canalar. Desta forma se ao determinar o comprimento de trabalho este for mais curto relativamente ao que era suposto poder-se-á estar perante uma perfuração.

1.3 Resposta Imune

Perante uma perfuração de furca estabelece-se uma comunicação artificial com os tecidos periodontais envolventes, cuja agressão gera uma resposta imune por parte do organismo, com o objetivo de eliminar esta agressão.

À medida que esta resposta inflamatória avança poderá ocorrer ou não reabsorção do osso adjacente, dependendo do equilíbrio existente entre as citocinas pró-inflamatórias (tipo 1) e as citocinas anti-inflamatórias (tipo 2). (5)

As respostas imunes mediadas pelo IFN- γ juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF- α) contribuem para a progressão da lesão, aceleração do processo de reabsorção óssea e consequente destruição, contrariamente às citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-5, IL-10) que inibem estes mecanismos. (17)

O IFN- γ e o TNF- α vão estimular a libertação do RANKL, uma proteína homotrimérica (18) que se liga ao recetor RANK. A interação entre estes dois componentes é responsável pela diferenciação e ativação de osteoclastos.

Pelo contrário, o TGF- β e as BMPs vão ter um papel crucial na proliferação, diferenciação celular e angiogénese, contribuindo para a reparação tecidular. (7)

A sinalização do TGF- β e das BMPs vai permitir a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos, importantes no processo de reparação tecidular, remodelação e formação óssea. (19)

É importante então, perante uma perfuração de furca, o selamento imediato da mesma com um material que permita a inibição do crescimento bacteriano e uma resposta imune direcionada à formação e renovação óssea

1.4 Tratamento

A principal consequência no decorrer de uma perfuração é o envolvimento dos tecidos periodontais de suporte e para se conseguir quantificar o impacto no prognóstico é necessário ter em consideração o tamanho inicial da lesão, o tempo decorrente desde o seu início e a sua localização.

São várias as abordagens terapêuticas disponíveis para a resolução de uma perfuração de furca, e é imperativo que o clínico tenha conhecimento das mesmas para se evitar a perda do elemento dentário e garantir que continua a exercer a sua função na arcada.

De acordo com a literatura, o tratamento de uma perfuração pode ser cirúrgico ou não cirúrgico, sendo que o primeiro passo deve ser o controlo da hemorragia e orientar o tratamento para uma abordagem não cirúrgica em primeira linha. (4)

Em ambas as abordagens é necessário ter em consideração dois fatores para se atingir um correto selamento da perfuração: 1- a escolha adequada do material reparador; 2- o uso de uma matriz interna. (4)

Apesar de nenhum material ser realmente considerado ideal, vários são os requisitos descritos que este deve preencher, tais como (20): biocompatibilidade, providenciar um selamento adequado, capacidade de reestabelecer os processos de osteogénese e cementogénese, ser bacteriostático, ser radiopaco, possibilitar o uso de uma matriz reabsorvível na qual o material será condensado, ser relativamente barato, ser atóxico, ser não carcinogénico e ser de fácil colocação.

Em certas circunstâncias, sobretudo em perfurações de furca de maior tamanho, poderá ocorrer extrusão do material reparador para o espaço periodontal circundante, desencadeando uma resposta inflamatória. (21)

O controlo da hemostase e a colocação de um material que providencie um selamento adequado sem sofrer qualquer tipo de fenómeno extrusivo são pré-requisitos essenciais que devem ser considerados. (4)

O uso de uma matriz interna foi um conceito introduzido por Lemon em 1992, que preconiza o uso de um material entre o material principal de reparação e o osso alveolar e vários são os materiais que têm sido descritos na literatura como colagénio, sulfato de cálcio, hidroxiapatite, enxertos ósseos liofilizados e desmineralizados e Gelfoam®.

O material que irá fazer parte da matriz deve ainda ser pouco condensado para evitar dano de estruturas como o nervo mentoniano.

O uso de uma barreira (matriz interna) entre o material principal de reparação e o osso alveolar permite controlar o sangramento, promovendo a hemostase e evita a extrusão do material para o tecido periodontal circundante. (22)

Métodos hemostáticos também têm sido utilizados, numa abordagem não cirúrgica, para se conseguir um controlo mais efetivo da hemorragia, como colagénio e sulfato de cálcio, no entanto não devem ser utilizados agentes de coagulação não específicos pois podem causar danos no osso alveolar e atrasar o processo de cicatrização. (23)

O local da lesão deve estar corretamente limpo, e no caso de se tratar de uma perfuração antiga, com presença de infeção o uso de hipoclorito de sódio com concentração de 2,5% está indicado. No entanto, se estivermos perante uma perfuração de tamanho maior, para se evitar a extrusão do hipoclorito para o periodonto circundante, uma solução salina estéril será mais aconselhada.

Em casos em que a perfuração vai ser reparada antes do tratamento endodôntico, é crucial garantir que os canais se encontram bem selados com cones de guta-percha, cones de papel, bolas de algodão ou teflon, para impedir que o material reparador bloqueie os canais radiculares.

No fim do preenchimento da perfuração é importante confirmação radiográfica.

Relativamente à abordagem cirúrgica, esta é indicada em casos em que o acesso por meios não cirúrgicos demonstra ser complicado pela existência de restaurações extensas, casos em que o tratamento por meios não cirúrgicos se mostrou ineficaz, perfuração apical com sintomatologia que persiste ou em casos

de reabsorções que não são passíveis de serem tratadas internamente. (18,23,24)

A técnica cirúrgica vai depender de alguns fatores, mas de uma forma geral, consiste na confecção de um retalho no local da perfuração, seguido de limpeza e preparação desta área, terminando com o preenchimento da perfuração com um material reparador. (26)

Em métodos cirúrgicos, dado que o osso cortical se encontra envolvido e danificado, é aconselhado o uso de membranas não reabsorvíveis ou reabsorvíveis, entre o tecido gengival e o local da perfuração. (4) Esta técnica, denominada regeneração óssea e tecidual guiada, permite a utilização destas membranas biocompatíveis, que recrutam células ósseas e do ligamento periodontal, permitindo assim a regeneração óssea e dos tecidos periodontais, promovendo a formação de um novo ligamento periodontal, impedindo, simultaneamente, a migração de tecido conjuntivo e de epitélio juncional. Uma perfuração de furca acarreta preocupações tanto a nível endodôntico, como a nível periodontal e existem diversos materiais reparadores que parecem ser adequados para o tratamento deste tipo de perfurações, no entanto, perspectivas futuras apontam para o uso da engenharia de tecidos como um procedimento promissor ao nível deste tipo de lesões endodônticas.

1.4.1. Materiais reparadores

Vários foram os materiais utilizados para o tratamento de perfurações de furca, no entanto, devido à diversidade de resultados nenhum foi considerado ideal.

Esta variedade nos resultados poderá advir de vários fatores já descritos como o tamanho, localização e o tempo decorrente desde o início da perfuração.

Antigamente, os materiais reparadores mais utilizados eram amálgama, cimento de óxido de zinco eugenol reforçado, cimento de ionómero de vidro, resinas compostas e hidróxido de cálcio. (27)

Atualmente, outros materiais têm sido utilizados como o Agregado Trióxido Mineral (MTA), Biodentine® e, mais recentemente, materiais biocerâmicos como o EndoSequence® e o BioAggregate®.

Os materiais biocerâmicos são materiais sólidos, inorgânicos e inertes constituídos por uma ou mais fases cristalinas ou amorfas.

Estes materiais têm sido utilizados na área da Endodontia, em reparação de defeitos ósseos, preenchimento a nível apical, reparação de perfurações e como cimentos endodônticos que auxiliam na regeneração. (28)

A principal característica destes materiais, sendo bioativos, é serem portadores da capacidade de funcionarem como tecidos humanos, de reabsorver e estimular a regeneração dos tecidos naturais. (29)

Os biocerâmicos incluem alumina e zircónia, vidros bioativos, vitrocerâmicas, silicatos de cálcio, hidroxiapatite e fosfato de cálcio reabsorvível. (29)

Alguns materiais biocerâmicos utilizados para o reparação de perfurações de furca incluem: ProRoot MTA® (Dentsply Company, Germany); Biodentine® (Septodont, France); Endosequence BC sealer (Brassler, SUA); Bioaggregate (IBC, Canada); Generex A (Dentsply Tulsa Dental Specialties, USA). (30)

1.5 Biodentine®

Biodentine® (Septodont® Inc., Saint Maur des Fossés, Île-de-France, França), doravante designado Biodentine, é um material à base de silicato de cálcio que foi aprovado para uso dentário nos EUA, pela FDA, em 2009 e que se tornou disponível comercialmente na Europa a partir de 2010. (31)

Está descrito na literatura como sendo um substituto dentinário e contém uma vasta gama de aplicações na área de Endodontia, como perfurações radiculares e de furca, reabsorções externas e internas, apexificação e

apexogênese, tratamento de lesões de cárie e proteções do complexo dentina-polpa. (32)

O Biodentine é constituído por dois componentes: um pó e um líquido.

O pó é constituído por silicato tricálcico, silicato dicálcico, carbonato de cálcio e óxido de zircónio ao qual é adicionado um líquido à base de cloreto de cálcio e um agente redutor de água. (33)

Os silicatos tricálcico e dicálcico estão indicados como material principal e secundário, respetivamente, sendo que o óxido de zircónio serve como radiopacificador.

Por outro lado, o cloreto de cálcio presente no líquido atua como acelerador e o polímero hidrossolúvel como um agente redutor de água.

A preparação consiste na adição de cinco gotas de líquido ao pó presente na cápsula, seguido de trituração destes dois componentes com um amalgamador durante 30 segundos a uma velocidade de 4000 rpm.

Esta mistura resulta numa estrutura com consistência tipo gel, que vai permitir uma troca de iões no decorrer da polimerização formando-se uma rede sólida. (34)

A reação que ocorre após a mistura no amalgamador é uma reação de hidratação, o que significa que os silicatos de cálcio se dissolvem parcialmente pela adição do líquido o que vai resultar na criação de um hidrogel de silicato hidratado. (32)

Para além desta reação de hidratação, ocorre também uma reação de precipitação, ou seja, o hidróxido de cálcio presente reage com os iões fosfato e precipita, formando hidroxiapatite e água.

O hidróxido de cálcio que se forma após a mistura vai aumentar a alcalinidade do meio onde se insere, devido ao seu pH elevado, o que por sua vez provoca uma irritação no meio, levando à diferenciação e migração de células precursoras de odontoblastos para o substrato.

As reações que ocorrem após a mistura do pó com o líquido vão ter repercussões em várias propriedades físicas e químicas do Biodentine, das quais podemos destacar a porosidade e a força compressiva.

As reações de hidratação e precipitação ocorrem da seguinte maneira:

- a) $2[2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2] + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{CaO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} + \text{Ca}(\text{OH})_2$
- b) $2[3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2] + 6\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{Ca} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} + 3\text{Ca}(\text{OH})_2$
- c) $7\text{Ca}(\text{OH})_2 + 3\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 12\text{H}_2\text{O}$

Outras propriedades que poderão ser alvo de alterações são a taxa de hidratação e o tempo de presa devido à água presente na reação.

A secreção de fatores de crescimento, nomeadamente o TGF- β 1 tem um papel importante na dentinogénese.

O Biodentine induz a mineralização do local onde é aplicado, uma vez que aumenta a concentração do fator de crescimento TGF- β 1, contribuindo, por sua vez, para a diferenciação de células da polpa em odontoblastos, resultando na aposição de dentina reacionária. (35)

Para além do Biodentine providenciar boa biocompatibilidade, este material bioativo apresenta baixa citotoxicidade (36), tempo de presa reduzido (cerca de 12 minutos) (31), facilidade de manipulação, boa consistência e reduzidos níveis de descoloração da dentina por conter um óxido de zircónio como radiopacificador. (37)

Objetivos

2. Objetivos

O objetivo principal desta revisão sistemática centra-se em analisar a evidência de forma sistemática acerca da eficácia do Biodentine na reparação de perfurações de furca.

Como objetivos secundários pretende-se:

- Analisar as propriedades físicas e químicas do Biodentine;
- Analisar as vantagens e desvantagens do Biodentine;
- Estabelecer uma comparação entre o Biodentine e outros materiais já utilizados, como por exemplo, o MTA (Gold Standard), em perfurações de furca.

Materiais e Métodos

3. Materiais e Métodos

Tipo de estudo: Revisão Sistemática

O protocolo deste estudo foi registado na plataforma Prospero e ficou registado com o número CRD42021239347 e com o título "Biodentine Use In Furcation Perforation Repair - Systematic Review".

3.1 Biodentine em Perfurações de Furca- Revisão Sistemática

3.1.1 Questão PICO

A revisão sistemática foi conduzida com base na questão PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcomes*).

A questão de investigação é: Em perfurações de furca (**P**), qual a eficácia (**O**), da aplicação do Biodentine (**I**) em comparação com outros materiais já utilizados (**C**)?

3.1.2 Estratégias de pesquisa

Foram incluídos artigos até Março de 2021 nas bases de dados bibliográficas: *Pubmed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science* e *Scopus*.

Nas quatro plataformas foram utilizados os termos MeSH e de escrita livre "Biodentine", "MTA", "mineral trioxide aggregate", "bioceramic", "material" usando o operador booleano "OR" entre estes.

Foi ainda utilizado o operador booleano AND para acoplar outros termos MeSH e de escrita livre "furcation perforation", "furcal perforation", "furcal repair", "furcation repair", conectados entre si com o operador booleano "OR".

Foi também realizada a análise bibliográfica dos artigos de modo a identificar outros artigos não abrangidos pela estratégia anterior (*backward tracking*).

3.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão:

- Artigos relacionados com o uso do Biodentine em perfurações de furca;
- Artigos que estudem as propriedades físicas e químicas do Biodentine;
- Artigos que estabeleçam uma comparação entre o Biodentine e outros materiais já utilizados em perfurações de furca;

Critérios de exclusão:

- Artigos cujo idioma não seja português ou inglês;
- Artigos relacionados com o uso do Biodentine em outro tipo de situações que não em perfurações de furca;
- Artigos que abordem o uso de outros materiais reparadores, não estabelecendo um termo comparativo com o Biodentine;
- Artigos que se dirijam a defeitos de furca resultantes de doença periodontal;
- Artigos referentes ao diagnóstico de perfurações ou técnica de reparação.

3.1.4 Organização e análise dos dados

Foi recolhida a informação relevante para este estudo e organizada da seguinte forma:

- Autor e ano da publicação do estudo;
- Tipo de estudo
- Metodologia

- Amostra (n) de dentes de humanos ou de animais utilizados para cada estudo;
- No caso de se tratar de uma amostra animal, qual a espécie utilizada no estudo em causa, assim como o número total de animais utilizados;
- Tipologia de dentes utilizados;
- Distribuição dos dentes por grupo experimental ou de controlo;
- Tipos de controlo;
- Materiais estudados, para além do Biodentine;
- Diâmetro da perfuração de furca;
- Intervalo de tempo do estudo;
- Conclusões do estudo, ou seja, se houve ou não eficácia por parte do Biodentine;

Resultados

4. Resultados

Na plataforma *Pubmed* foram obtidos 287 resultados, na plataforma *Cochrane Library* 19 resultados, na plataforma *Web of Science* 348 resultados e na plataforma *Scopus* 72 resultados.

Foram consideradas as sobreposições presentes entre as plataformas, excluindo 93 artigos.

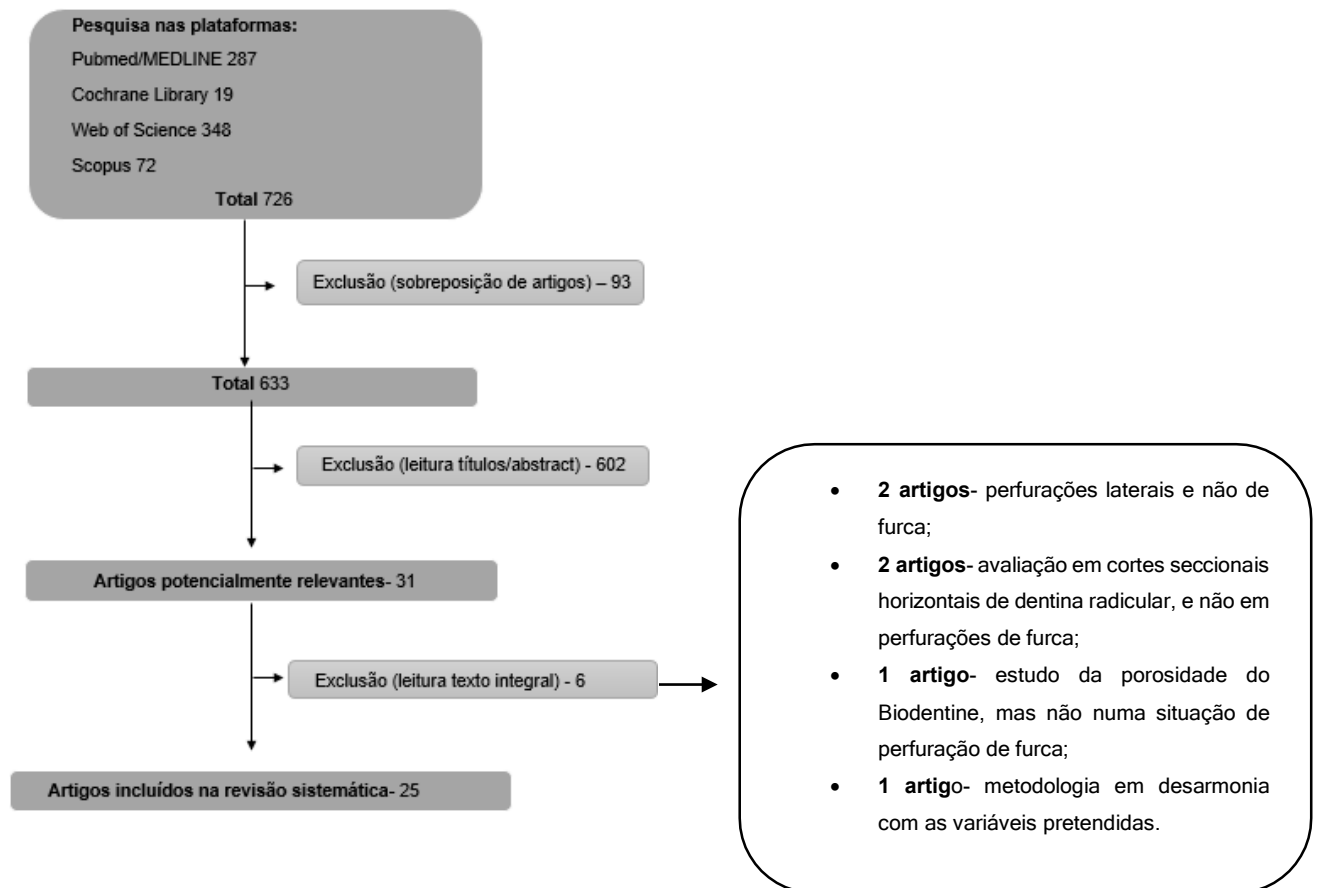
Procedeu-se de seguida à leitura dos títulos/abstracts sendo selecionados 24 artigos da *Pubmed*, 1 artigo da *Cochrane Library*, 3 artigos da *Web of Science* e 3 artigos da *Scopus*.

Após terem sido selecionados 31 artigos potencialmente relevantes, foi feita a sua leitura na íntegra.

Destes 31 artigos, através da sua leitura na íntegra e aplicação dos critérios de exclusão, foram excluídos 6 artigos, gerando um total de 25 artigos a incluir na revisão sistemática.

A estratégia de pesquisa e seleção dos artigos está esquematizada na Figura 1.

Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos



Dos 25 artigos incluídos nesta revisão sistemática, 76% incluem estudos *in vitro*, dos quais 11/19 (Tabela 1) fazem referência à capacidade de selamento do Biodentine, enquanto que 8/19 (Tabela 2) se referem à força necessária ao deslocamento do Biodentine, aquando da sua aplicação na reparação de perfurações de furca.

Os restantes 24% correspondem a estudos *in vivo* (Tabela 3), que avaliam a resposta dos tecidos periodontais, aquando da aplicação de Biodentine em perfurações de furca.

Tabela 1- Estudos relativos à capacidade de selamento do Biodentine *in vitro* em perfurações de furca em dentes humanos

Autor (ano)	Metodologia	Total de dentes(n)	Dentes Grupo	Materiais estudados	Tipologia de dentes	Dentes de controlo (n)	Tipos de controlo	Diâmetro da perfuração (mm)	Intervalo de tempo	Conclusões
Jeevani <i>et al.</i> (2014)(38)	Extração de corante	40	10	BD, MM-MTA e EndoS	Mol Mand.	10	Positivo	1mm	48h	BD apresentou valores significativamente mais elevados de absorção de corante.
El-Khodary <i>et al.</i> (2015)(39)	Filtração de fluidos	50	10	BD, MTA-Angelus Cimento de Portland e Tech Biosealer	2ºs Mol Mx decíduos	5	Positivo e negativo	1,5mm	24h, 1 mês, 6 meses e 1 ano	Todos apresentaram resultados semelhantes de microinfiltração nos vários tempos. Cada material teve significativamente menor infiltração ao 1mês em relação às 24h.
Sinkar <i>et al.</i> (2015)(40)	Extração de corante azul de metileno	35	10	BD, ProRootMTA e RetroMTA	Mol Mand	5	Positivo	1mm	72h	BD apresentou a melhor capacidade de selamento, semelhante a ProRootMTA e com diferença significativa de RetroMTA.
Samuel <i>et al.</i> (2016)(41)	Microscopia SEM	40	20	BD e MTA-Angelus	Mol decíduos	0	Sem controlo	0,5mm	48h	BD apresentou melhores valores comparativamente ao MTA-Angelus (P*)
Katge <i>et al.</i> (2016)(42)	Extração de corante	90	30	BD e MTA Plus	1ºs e 2ºs Mol.Mx e Mand decíduos	30	Positivo e negativo	1mm	24h	BD demonstrou menor absorção de corante sem diferenças estatisticamente significativas.
Ramazani <i>et al.</i> (2016)(43)	Microinfiltração bacteriana de câmara dupla	61	17	BD, ProRootMTA e CEM	2ºs Mol Mand decíduos	10	Positivo e negativo	1mm	90 dias	BD, CEM e o ProRootMTA apresentaram resultados semelhantes.
Ovsay <i>et al.</i> (2018)(44)	Microinfiltração bacteriana com <i>E.faecalis</i>	140	60	BD, ProRootMTA e IRM	Mol Mx e Mand	20	Positivo e negativo	2mm e 4mm	7, 15, 30 e 45 dias	ProRootMTA significativamente melhor que BD e IRM aos 7 dias e sem diferenças estatisticamente significativas aos 15, 30 e 45 dias.
Francis <i>et al.</i> (2019)(45)	Microinfiltração bacteriana de câmara dupla	65	20	BD, MTA-Angelus e CEM	Mol Mx e Mand	5	Negativo	2mm	50 dias	BD apresentou a melhor capacidade de selamento que MTA-Angelus e CEM sem diferenças estatisticamente significativas.
Mulla <i>et al.</i> (2020)(46)	Microscopia (FEG-SEM)	36	12	BD, ProRoot MTA e Super-EBA	Mol Mand	0	Sem controlo	1,2mm	7 dias	Capacidade de selamento do BD semelhante ao ProRootMTA e significativamente melhor que SuperEBA.
Kakani <i>et al.</i> (2020)(47)	Microinfiltração bacteriana	70	20	BD, MTA-Angelus e EndoS	Mol Mx e Mand	10	Positivo e negativo	2mm	60 dias	BD obteve significativamente melhor capacidade de selamento, seguido pelo EndoS e o MTA-Angelus.
Makhlouf <i>et al.</i> (2021)(48)	Penetração de corante azul de metileno	22	10	BD e MTA-Angelus	1ºs Mol Mand	2	Negativo	4mm	72h	BD apresentou significativamente melhor capacidade de selamento, que o MTA-Angelus.

n- número, h-horas, BD- Biodentine, MM-MTA- Micro Mega Mineral Trioxide Aggregate, EndoS- Endosequence, Mol- molares, Mand-mandibulares, MTA- Mineral Trioxide Aggregate, Mx- maxilares, PF- perfuração de furca, SEM- Microscopia eletrônica de varrimento, FEG-SEM- Microscopia eletrônica de varrimento com emissão de campo, P*- diferenças estatisticamente significativas, CEM- mistura enriquecida com cálcio, IRM- Óxido de zinco eugenol, Super-EBA- cimento de óxido de zinco eugenol reforçado com ácido etoxibenzóico

Tabela 2 - Estudos relativos à força necessária ao deslocamento do Biodentine *in vitro* em perfurações de furca em dentes humanos

Autor (ano)	Metodologia	Total de dentes (n)	Dentes/ Grupo	Materiais estudados	Tipologia de dentes	Dentes de controlo (n)	Tipo de controlo	Diâmetro da perfuração (mm)	Intervalo de tempo	Conclusões
Aggarwal <i>et al.</i> (2013)(49)	Teste de força de deslocamento	120	40	BD, ProRootMTA e MTA Plus	Mol Mand	0	Sem controlo	1,4mm	24h e 7 dias	Após 24h, o BD apresentou uma força ao deslocamento maior em comparação ao ProRootMTA (P*) e após 7 dias, em comparação ao MTA Plus (P*).
Üstün <i>et al.</i> (2015)(50)	Teste de força de deslocamento	96	48	BD, ProRootMTA, RetroMTA e Supra MTA	1ºs Mol Mand	48	Positivo	1,3mm	14 dias	Todos os grupos de MTA, com exceção do Supra MTA, apresentaram tendencialmente melhores valores de resistência ao deslocamento que o BD, sem diferenças estatisticamente significativas.
Nagas <i>et al.</i> (2017)(51)	Teste de força de deslocamento	100	50	BD e ProRootMTA	Mol Mand	10	Positivo	1,3mm	7 dias	O BD apresentou melhores valores que o ProRootMTA (P*) e a irrigação assistida por laser não teve efeito adverso na força de deslocamento do BD.
Ballal <i>et al.</i> (2018)(52)	Análise topográfica, da microdureza e da força necessária ao deslocamento	40	10	BD	Mol Mand	10	Positivo	1,5mm	7 dias	O uso do EDTA, MA e PO alteraram a morfologia do BD. O uso do PO aumentou a força de deslocamento do BD em comparação com a água destilada, no entanto, o uso do MA e do EDTA não alteraram os valores de força de deslocamento do BD.
Singla <i>et al.</i> (2018)(53)	Teste de força de deslocamento	120	30	BD, CIV, MTA-Angelus e HAP	Mol Mand e Mx	0	Sem controlo	1,6mm	24h e 7 dias	Os valores de força de deslocamento das amostras com BD, contaminadas com sangue foram máximos (P*).
Prado <i>et al.</i> (2019)(54)	Microscopia (SEM) e análise da força necessária de deslocamento	60	10	BD	Mol Mand	10	Positivo	1,5mm	7 dias	Todos os regimes de irrigação alteraram a topografia da superfície do BD, no entanto o uso de NaClO, seguido pelo EDTA e água destilada diminuíram a força necessária ao deslocamento entre o BD e a dentina.
Lima <i>et al.</i> (2019)(55)	Microscopia (SEM) e análise da força necessária de deslocamento	30	10	BD	Mol	10	Positivo	1,6mm	7 dias	A irrigação com CHX não resultou numa diferença estatisticamente significativa nos valores de força de deslocamento entre o BD e a dentina.
Adl <i>et al.</i> (2019)(56)	Teste de força ao deslocamento	180	15	BD, ProRootMTA e EndoSeal MTA	1ºs Mol Mand	90	Positivo	1,3mm	24h e 7 dias	O BD e o ProRoot MTA apresentaram valores mais elevados de força de deslocamento em comparação com EndoSeal MTA às 24h e 7dias (P*). Após 24h o BD demonstrou ter valores de força de deslocamento maiores em relação ao ProRootMTA (P*), no entanto, após 7 dias os valores entre os dois materiais foram semelhantes.

n- número, h-horas, BD- Biodentine, MTA- Mineral Trioxide Agreggate, Mol- molares, Mand-mandibulares, EDTA- ácido etilenodiamino tetra-acético, P*- diferenças estatisticamente significativas CIV- Cimento de ionómero de vidro. HAP- hidroxiapatite, MA- ácido maleico, PO- ácido fosfórico, Mx- maxilares, CHX- clorexidina, SEM- Microscopia eletrónica de varrimento, NaClO- hipoclorito de sódio

Tabela 3- Estudos relativos à resposta dos tecidos periodontais *in vivo* ao Biodentine em perfurações de furca em dentes de animais

Autor (Ano)	Metodologia	Total de dentes (n)	Espécie animal	Animais (n)	Dente/ Grupo	Materiais estudados	Tipologia de dentes	Dentes de controlo (n)	Tipos de controlo	Diâmetro da perfuração (mm)	Intervalo de tempo	Conclusões
Abdelati <i>et al.</i> (2017)(57)	Análise histopatológica	96	Cães	12	24	BD e ProRoot White MTA	2 ^{os} e 3 ^{os} Mol Mx e Mand deciduos	48	Positivo e negativo	1mm	1, 2 e 3 meses	BD apresentou resultados semelhantes ao MTA, ao nível da resposta inflamatória, sem formação de abscessos e reabsorção óssea, com aposição de osso, formação de epitélio normal e de cimento.
Silva <i>et al.</i> (2017) (58)	Análise histológica, imunohistoquímica, imunofluorescência e histoenzimologia da atividade do marcador TRAP.	30	Cães (beagle s)	12	9	BD e ProRoot White MTA	2 ^{os} e 3 ^{os} PM Mx e Mand	16	Positivo e negativo	1,2mm	120 dias	BD apresentou formação de novo tecido mineralizado, com um selamento completo ou parcial das áreas perfuradas em praticamente todos os casos (92,9%). Em ambos os materiais observou-se 100% de ausência de reabsorção óssea na área de furca e a transcrição de RUNX2.
Cardoso <i>et al.</i> (2018)(59)	Avaliação radiográfica, Micro-CT e avaliação histológica	50	Cães (beagle s)	5	20	BD e ProRoot MTA	PM Mx e 2 ^{os} , 3 ^{os} e 4 ^{os} PM Mand	10	Positivo e negativo	1,2mm	Pós-operatório imediato e 120 dias	BD apresentou significativamente maior formação de cimento, menor volume de extrusão de material e menor resposta inflamatória comparativamente ao ProRootMTA.
Reis <i>et al.</i> (2019)(60)	Análise histológica da resposta tecidual	30	Ratos albinos	60	6	BD e MTA-Angelus	1 ^{os} Mol Mand	6	Positivo e negativo	1mm	14 e 21 dias	BD e MTA Angelus apresentaram uma significativamente menor resposta inflamatória e reabsorção óssea aos 21 dias em comparação com os controlos. BD demonstrou um comportamento similar ao MTA-Angelus em termos de formação de cimento.
Silva <i>et al.</i> (2019)(61)	Análise histopatológica e de imunofluorescência indireta	30	Cães (beagle s)	3	14	BD e ProRoot White MTA	2 ^{os} e 3 ^{os} PM Mx e 2 ^{os} , 3 ^{os} e 4 ^{os} PM Mand	16	Positivo e negativo	1mm	120 dias	BD e MTA participaram na formação de novo tecido mineralizado, re inserção parcial de fibras perpendicularmente ao novo tecido mineralizado e induziram a expressão de OPN e ALP, sem diferenças estatisticamente significativas.
Fonseca <i>et al.</i> (2019)(62)	Imunohistoquímica	80	Ratos albinos	60	20	BD e MTA-Angelus	1 ^{os} Mol Sup dto e esq	20	Positivo e negativo	0,5mm	7,15 ,30 e 60 dias	O BD e o MTA diminuíram a expressão de IL-6, promoveram a diferenciação de osteoblastos e de fibroblastos, formação de cimento e aposição óssea, sem diferenças estatísticas significativas.

n- número, h-horas, BD- Biodentine, MTA- Mineral Trioxide Aggreggate, Mol-molares, Mx-maxilares, Mand- mandibulares, PM- pré-molares RUNX2- fator de transcrição associado à diferenciação de odontoblastos, OPN- osteopontina, ALP- fosfatase alcalina, TRAP- fosfatase ácida resistente ao tartarato, IL-6- Interleucina 6

De acordo com a Tabela 1, que mostra os estudos relacionados com a capacidade de selamento do Biodentine, em comparação com outros materiais, em média foram utilizados 59 dentes humanos em cada estudo, com um máximo de 140 dentes e um mínimo de 22 dentes.

Relativamente à Tabela 2, que inclui todos os estudos que avaliam a força necessária de deslocamento do Biodentine, em média foram utilizados 96 dentes de humanos, com um máximo de 180 dentes e um mínimo de 30 dentes.

No que diz respeito à Tabela 3, que faz referência à resposta dos tecidos periodontais, aquando da colocação de Biodentine na área de furca perfurada, em média foram utilizados 30 dentes de animais. Relativamente à espécie utilizada, em média foram utilizados 7 cães e 60 ratos, em que 4/6 estudos utilizaram cães e os restantes utilizaram ratos albinos.

Discussão

5. Discussão

Atualmente o MTA é considerado o material de escolha para a reparação de perfurações de furca sendo usado como “Gold standard” em diversos estudos *in vivo* e *in vitro*, permitindo averiguar a efetividade de outros materiais reparadores quando aplicados ao nível de uma perfuração de furca. Este cimento de silicato tricálcico apresenta inúmeras vantagens documentadas, no entanto o seu longo tempo de presa, dificuldade na manipulação e inserção nas cavidades devido à sua consistência e de ter um forte potencial de provocar a descoloração dentária, são aspetos desfavoráveis, sobretudo o que concerne à prática clínica. Se a um material se aliar a sua efetividade com propriedades que permitam ultrapassar as desvantagens do MTA, pode-se considerá-lo um bom substituto ao nível da reparação de perfurações de furca.

Um dos requisitos primordiais que um material de reparação de uma perfuração de furca deve preencher é conter uma boa capacidade de selamento, diminuindo assim as chances de contaminação bacteriana, e consequente transição para os tecidos periodontais circundantes.

Como é mostrado na tabela 1, vários estudos realizados foram direcionados a avaliar a qualidade e a durabilidade da interface entre o material reparador principal e a dentina, de modo a perceber se realmente o Biodentine consegue proporcionar um selamento hermético, aumentando a probabilidade de sucesso clínico a longo prazo.

Diferentes técnicas têm sido propostas para ter acesso à capacidade de selamento do Biodentine, tais como: Filtração de fluidos (El-Khodary *et al*, 2015), microinfiltração bacteriana com *E.faecalis* (Ovsay *et al*, 2018), microinfiltração bacteriana de câmara dupla (Francis *et al*, 2019), extração de corante (Jeevani *et al*, 2015; Katge *et al*, 2016), penetração de corante azul de metileno (Makhlouf *et al*, 2021), Microscopia (FEG-SEM) (Mulla *et al*, 2020), entre outras .

El-Khodary *et al*. em 2015 advogam que a técnica de filtração de fluidos, permite uma análise quantitativa e qualitativa da microinfiltração bacteriana, permitindo medir a quantidade de fluxo de bolhas de ar e a percentagem de

amostras detetadas com este fluxo, respetivamente. (39) Este aspeto torna-se importante em termos de previsibilidade a nível clínico, uma vez que, segundo El-Khodary *et al.* esta técnica permite a obtenção de medidas em intervalos de tempo longitudinais, a curto e longo prazo. (39)

A penetração de corante é outra técnica tradicional, que apresenta algumas vantagens, no entanto, segundo Ovsay *et al.* (44) à semelhança de Ramazani *et al.* (43) referem que este método não permite simular condições clínicas devido ao baixo peso molecular do corante, com o inconveniente de não conseguir penetrar áreas onde poderá haver contaminação bacteriana.

Katge *et al.* (42) referem ainda que, à semelhança de Makhlouf *et al.*, (48) os modelos de microinfiltração bacteriana, não simulam as condições da cavidade oral e requerem longos períodos de tempo de observação, em ambiguidade com o descrito por Francis *et al.* (45), que advogam o uso da técnica de microinfiltração bacteriana usando *E.faecalis*, primeiramente porque esta bactéria está presente em grande parte das infeções endodônticas e a deteção da mesma permite obter dados mais significativos, relevantes a nível clínico comparativamente com outros métodos.

Mulla *et al.* (46) selecionaram a técnica de Microscopia eletrónica de varrimento com emissão de campo, para ter acesso à interface material reparador-dentina e advogam que este permite uma imagem com menos distorções comparativamente com o método tradicional de microscopia eletrónica de varrimento- SEM.

El-Khodary *et al.* (39) avaliaram a capacidade de selamento de três materiais à base de silicato de cálcio, em intervalos de tempo de 24h, 1 mês, 6 meses e 1 ano. Os valores de microinfiltração bacteriana foram diminuindo até ao intervalo de tempo de 1 ano.

O Biodentine, à semelhança dos restantes materiais usados no estudo demonstrou ser efetivo, e, segundo El-Khodary *et al.* (39) isto pode ser atribuído à formação de cristais na interface do material reparador-dentina, o que reduz a solubilidade dos materiais. Esta observação é semelhante à descrita por Ramazani *et al.* (43) que avaliaram a capacidade de selamento do MTA, mistura enriquecida de cálcio e Biodentine, indicando que o Biodentine participa

na formação de hidroxiapatite na interface material reparador-dentina, formando, após a mistura da sua formulação uma consistência tipo hidrogel, conseguindo adaptar-se melhor aos túbulos dentinários.

Makhlouf *et al.* (48) avaliaram a capacidade de selamento de dois materiais à base de silicato de cálcio, MTA Angelus® e Biodentine, através da penetração de corante azul de metileno nas amostras. Neste estudo, foram reportadas diferenças significativas entre estes dois materiais, sendo que a maior quantidade de corante foi detetada nas amostras com MTA Angelus®, correspondendo a uma menor capacidade de selamento. Segundo os autores, a facilidade na manipulação do material e a sua consistência são dois fatores aos quais se tem que atribuir relevância aquando da sua aplicação clínica. (48)

O MTA é manipulado manualmente, numa proporção líquido pó dependente do operador, por oposição ao Biodentine, cuja formulação se encontra numa cápsula, cujos componentes são previamente misturados num amalgamador, tornando a consistência do Biodentine mais previsível, comparativamente com o MTA. (48)

Analogamente, num estudo realizado por Katge *et al.* (42), o Biodentine demonstrou ter um melhor comportamento ao nível da consistência e melhores propriedades na manipulação comparativamente ao MTA Plus® e apesar de não terem sido detetadas diferenças de microinfiltração estatisticamente significativas, o Biodentine apresentou tendencialmente uma melhor capacidade de selamento.

Sinkar *et al.* (40) conduziram um estudo para comparar a capacidade de selamento do ProRoot MTA®, RetroMTA® e Biodentine® em perfurações de furca, usando a técnica de espectroscopia UV, sendo que o grupo com Biodentine demonstrou diferenças estatisticamente significativas do grupo com RetroMTA®, comparativamente com o grupo com ProRoot MTA®. O estudo demonstra que o grupo com Biodentine apresenta os melhores valores de capacidade de selamento, com diferença significativa quando comparado com o RetroMTA®, e os autores atribuíram este aspeto à capacidade de

biomineralização do Biodentine, através da formação de ligações, que permitem uma maior difusão iônica de cálcio e silício. (40)

De forma análoga, Francis *et al.* (45) ao avaliarem a capacidade de selamento de três materiais, MTA Angelus[®], Biodentine e CEM[®], num período experimental de 50 dias, reportam valores tendencialmente menores de microinfiltração do Biodentine, comparativamente ao MTA Angelus[®], apesar de estatisticamente não significativas, que atribuiu à capacidade de difusão intertubular e formação de “tags” ao nível da dentina, permitindo a formação e precipitação de hidroxiapatite.(45)

Kakani *et al.* (47) em 2020 encontraram resultados semelhantes, com o Biodentine a destacar-se com valores significativamente inferiores de microinfiltração, seguido pelo Endosequence[®], e os valores mais elevados para o grupo com MTA Angelus[®], concluindo que o Biodentine, com melhores propriedades na manipulação, pode ser uma boa alternativa ao MTA. (47)

Ovsay *et al.* (44) em 2018 avaliaram a microinfiltração bacteriana de ProRoot MTA[®], IRM[®] e Biodentine quando usados como materiais de reparação em perfurações da furca de diferentes diâmetros (2mm e 4mm) aos 7^º, 15^º, 30^º e 45^º dias. Os autores observaram que as perfurações de maior diâmetro apresentaram maior grau de microinfiltração e verificaram que o ProRoot MTA[®] demonstrou capacidade de selamento significativamente melhor que o Biodentine e o IRM[®] ao 7^º dia, mas sem diferença significativa nas avaliações após a 1^a semana. (44)

Por outro lado, num estudo realizado por Jeevani *et al.* (38) em 2014, através de análise ultravioleta, para determinar a quantidade de corante absorvida pelo Biodentine, Endosequence[®] e MM-MTA[®], 48 horas após a reparação de perfuração de furca, constatou-se que o Biodentine apresentava significativamente menor capacidade de selamento do que o Endosequence[®]. Os autores argumentam que o Endosequence[®] apresenta a sua presa final quatro horas após a sua colocação, enquanto que o Biodentine necessita de mais tempo.

Num estudo realizado por Samuel *et al.*(41) em 2016, utilizando a técnica SEM, foram obtidas imagens do espaço intramolecular assim como da

capacidade de selamento tanto do Biodentine como do MTA-Angelus[®]. Através destas imagens o autor determinou diferenças estatisticamente significativas entre estes dois materiais, reportando valores mais elevados de capacidade de selamento para o Biodentine, ressaltando que este material se apresenta superior ao MTA-Angelus[®], uma vez que, tendo um menor tempo de presa, não necessita de uma sessão adicional para a realização da obturação dos canais radiculares, diminuindo assim, o risco de contaminação bacteriana. (41)

Mulla *et al.* (46) em 2020, conduziram um estudo para avaliar a capacidade de selamento do Biodentine, ProRoot MTA[®] e Super-EBA[®] utilizados para a reparação de perfurações de furca, através do acesso a imagens que revelassem a lacuna existente na interface dentina-material reparador, utilizando a técnica FEG-SEM. Segundo os autores, a quantificação desta lacuna em μm entre o assoalho pulpar e o material reparador, é um fator chave para avaliar a qualidade e durabilidade desta interface e a sua relação com a sobrevivência do futuro material restaurador, aquando da sua colocação. O Biodentine demonstrou capacidade de selamento significativamente melhor do que a do Super-EBA[®] e semelhante à do ProRoot-MTA[®]. (46) Os autores atribuem as diferenças significativas do Super-EBA[®] comparativamente com o Biodentine e o ProRoot MTA[®] ao facto de o Biodentine e o MTA disporem de uma composição básica muito semelhante, e, contrariamente ao Biodentine, o Super-EBA[®] não ser capaz de induzir a síntese de uma matriz de dentina, através da estimulação de células precursoras de odontoblastos, devido à sua fraca consistência. (46)

Assim, de forma global, os artigos identificados por esta revisão sistemática mostraram que o Biodentine apresenta capacidade de selamento maioritariamente semelhante ou superior aos materiais com que foi comparado, obtendo especificamente resultados significativamente melhores que MTA-Angelus[®] (47,41,48), Retro-MTA[®] (40) e Super EBA[®] (46). No entanto, apresentou resultados piores que o Micro-Mega MTA[®] em um estudo (38) e que o ProRoot MTA[®] aos 7 dias após reparação de perfuração de furca mas não depois da primeira semana (44). Comparativamente ao EndoSequence[®], os resultados do Biodentine são ambíguos, com significativamente melhor capacidade de selamento num estudo aos 60 dias (47) e pior noutra às 48h. (38)

Outra propriedade importante do ponto de vista clínico é a POBS (força necessária ao deslocamento), ou seja, a força necessária para provocar o deslocamento do material reparador.

De acordo com a Tabela 2, vários estudos foram conduzidos no sentido de avaliar a força de união do Biodentine com a dentina, aquando da sua colocação em perfurações de furca.

Neste sentido, Aggarwal *et al.* (49) em 2013 avaliaram a força de adesão de três materiais reparadores, Biodentine, ProRoot MTA[®] e MTA Plus[®], utilizando um teste de força necessária ao deslocamento. Adicionalmente, de forma a simular uma situação clínica menos favorável, Aggarwal *et al.* (49) dividiram as amostras em dois subgrupos, um sob o efeito de contaminação com sangue e os restantes não contaminados com sangue, em intervalos de tempo de 24 horas e 7 dias. Os autores constataram que a contaminação com sangue não teve impacto na força de adesão do Biodentine, e, adicionalmente este obteve significativamente melhores valores de força de adesão que o ProRoot MTA[®] nas amostras não contaminadas com sangue, num intervalo de tempo de 24 horas e que o MTA Plus[®] aos 7 dias. Segundo Aggarwal *et al.* (49), estes valores de força de adesão apresentados pelo Biodentine podem ser explicados pelo facto deste material apresentar um agente redutor de água e um acelerador na sua formulação, que reduzem o tempo de presa deste material, e, conseqüentemente, aumentam a força de união do Biodentine à dentina. (49)

De forma semelhante, Adl *et al.* (56) em 2019 conduziram um estudo para avaliar a força de adesão do Biodentine[®], ProRoot MTA[®] e Endoseal MTA[®], em que parte das amostras foram sujeitas à contaminação com sangue, em intervalos de tempo de 24 horas e 7 dias. Os valores obtidos corroboram os resultados de Aggarwal *et al.* (49), em que os valores de força de adesão do Biodentine foram superiores ao ProRoot MTA[®] até às 24 horas, no entanto, após 7 dias não foram encontradas diferenças significativas entre estes dois materiais, facto que os autores atribuíram ao tempo de presa e processo de maturação prolongados do MTA. (56)

Relativamente ao padrão de falha na adesão, este pode ser quantificado após a realização do teste de força de adesão, e categorizado em: 1- adesivo,

quando a falha se encontra na interface material-dentina; 2- coesivo, quando a falha se encontra dentro do próprio material reparador e 3- misto, quando existe uma combinação entre o tipo 1 e o tipo 2. (50)

Ustun *et al.* (50) em 2015 determinaram um padrão mais frequente do tipo adesivo para o Biodentine e diversos tipos de MTA, e, para além disso, o MTA demonstrou melhores valores de força de adesão sem diferenças estatisticamente significativas. No entanto os autores ressaltam o facto de os materiais testados terem sido colocados previamente num meio com 95% de humidade, e, segundo as indicações dos fabricantes do Biodentine, não é recomendado que este esteja exposto a água ou outros fluidos nas primeiras horas até atingir a presa final, o que resultaria numa separação deste material com a dentina. (50)

Já Adl *et al.*(56) em 2019, determinaram um padrão do tipo misto, ou seja coesivo e adesivo, para o Biodentine e o MTA, e, segundo os autores, estas discrepâncias nos resultados, podem ser devidas às diferenças nos procedimentos experimentais. Estes autores, no mesmo estudo, observaram que o Biodentine apresentou força de adesão significativamente maior que o ProRoot MTA® e o EndoSeal MTA® 24 horas após a reparação de perfuração de furca, tanto na presença como na ausência de contaminação com sangue. Aos 7 dias a força de adesão foi significativamente superior à do EndoSeal MTA® e semelhante à do ProRoot MTA®. (56)

Singla *et al.* (53) em 2018, detetaram um valor máximo de força de adesão para o grupo com Biodentine contaminado com sangue, facto que o autor atribuíram à capacidade de biomineralização do Biodentine, e que este, sendo um cimento de silicato de cálcio, em contacto com um meio sanguíneo forma cristais de hidroxiapatite, com potencial de aumentar a força de adesão com as paredes dentinárias.(53)

O uso do Biodentine para a reparação de perfurações de furca, devido ao seu curto tempo de presa, permite que na mesma sessão seja realizada a instrumentação canal, o que implica a utilização de diferentes irrigantes e agentes quelantes.

Ballal *et al.* (52) em 2018 avaliaram os possíveis efeitos que os agentes quelantes pudessem ter ao nível da topografia, microdureza e força de adesão do Biodentine. A nível topográfico, os autores constataram, que quando tratada com 7% de ácido maleico, a superfície do Biodentine adquiria um aspeto poroso, quando tratada com 17% de EDTA adquiria uma estrutura com fibras entrelaçadas e com 37% de ácido fosfórico resultava numa estrutura severamente erodida e amorfa. (52) O uso de ácido fosfórico aumentou a força de adesão do Biodentine, em comparação com a água destilada enquanto que o EDTA e o ácido maleico não alteraram os valores de força de adesão. (52)

Prado *et al.*(54) em 2019, avaliaram os efeitos de diferentes regimes de irrigação ao nível da topografia e da interface Biodentine-dentina. Os resultados mostraram que todos os regimes provocaram modificações na superfície do Biodentine, e que o EDTA e água destilada quando usados como irrigante final diminuíram a força de adesão entre o Biodentine e as paredes dentinárias. (54)

Lima *et al.* (55) em 2019 conduziram um estudo para avaliar o efeito da irrigação com clorexidina na força de adesão do Biodentine, aquando do seu uso na reparação de perfurações de furca. Os autores constataram que a utilização deste irrigante não resultou em diferenças significativas na força de adesão do Biodentine com a dentina, e que o padrão observado neste grupo foi do tipo coesivo (80%), contrariamente ao padrão apresentado pelo grupo de clorexidina com 17% de EDTA, que foi do tipo adesivo. Estes padrões mostram que o uso de 17% de EDTA como irrigante final diminui a força de adesão do Biodentine com a dentina, independentemente da utilização prévia de clorexidina, resultados que corroboram com os encontrados no estudo de Prado *et al.* (54) em 2019, em que a associação de 17% de EDTA ao irrigante inicial resultou em valores mais baixos de força de adesão do Biodentine. Lima *et al.* (55) atribuíram este facto ao efeito de desmineralização que o EDTA tem ao nível dos cimentos de silicato de cálcio. No que diz respeito à irrigação com hipoclorito de sódio,

Nagas *et al* (51) em 2017, avaliaram os seus efeitos, quando usado através de técnica manual ou ativada por laser. Os autores constataram que, independentemente da técnica utilizada, o Biodentine apresentou valores estatisticamente superiores ao ProRoot MTA[®], com melhor força de adesão ao nível da interface material reparador- dentina.

Assim, globalmente, o Biodentine mostrou, nos artigos identificados por esta revisão sistemática, força de adesão semelhante ou superior aos materiais com que foi comparado, apresentando resultados significativamente melhores que ProRoot MTA® às 24 horas (49,56) e aos 7 dias (51) após reparação de perfuração de furca, e que MTA-Angelus®(49), Cimento de ionómero de vidro (53), Hidroxiapatite(53), MTA-Angelus® (53) e EndoSeal® (56).

Como é mostrado na Tabela 3, vários estudos *in vivo* em animais foram elaborados com o propósito de avaliar a resposta dos tecidos circundantes e do periodonto, aquando da colocação de Biodentine na reparação de perfurações de furca.

Cardoso *et al.* (59) em 2018 conduziram um estudo para avaliar os efeitos da aplicação do Biodentine em perfurações de furca, comparativamente com o ProRoot MTA®, através de uma avaliação histológica, radiográfica e de microtomografia computadorizada. Ambos os grupos, MTA e Biodentine, demonstraram resultados favoráveis, no entanto, o Biodentine demonstrou apenas 10% de desenvolvimento de radiolucência a nível radiográfico, e uma quantidade de inflamação significativamente mais baixa comparativamente com o ProRoot MTA®. (59) O Biodentine demonstrou ser biocompatível, de maneira a que apenas um caso apresentou reabsorção da área perfurada, comparativamente com um total de quatro casos no grupo com ProRoot MTA®, e a formação de cimento foi mais elevada para o grupo com Biodentine. (59) Os autores constataram ainda a formação de dentina ao redor da área perfurada, e através das imagens de Micro-CT foi possível averiguar uma menor quantidade de extrusão de material nos tecidos periodontais. Cardoso *et al.* (59) advogam que a maior quantidade de cimento presente no grupo com Biodentine pode estar associada a uma menor quantidade de material presente nos tecidos periodontais, e que, melhores condições de reparação estão relacionadas com os tempos de presa dos materiais, sendo que o Biodentine permite, inicialmente, uma libertação iónica mais favorável.

Esta biocompatibilidade e bioatividade do Biodentine foi também observada por Silva *et al.* (58) em 2017 que avaliaram *in vivo* a resposta dos tecidos periodontais através de imunofluorescência indireta e uma análise histopatológica. Os autores constataram que o Biodentine, em contacto com a

área perfurada permitiu a ocorrência de uma biomineralização, com formação de pontes de dentina, assim como uma resposta inflamatória suave, aspetos que corroboram os resultados encontrados por Cardoso *et al.* (59) Através de imunofluorescência indireta, os autores demonstraram ainda um aumento da expressão de um fator de transcrição importante na diferenciação de osteoblastos, designado RUNX2, nos tecidos periodontais, confirmando a capacidade de biomineralização e de reparação do Biodentine. (58)

Silva *et al.*(61) em 2019 obtiveram as mesmas observações através de uma análise histopatológica, histoenzimológica, imunohistoquímica e de imunofluorescência relativamente à resposta dos tecidos periodontais. O Biodentine demonstrou ter uma excelente capacidade de mineralização, com uma elevada frequência de formação de tecido mineralizado em praticamente todos os casos, assim como a presença de fibras de colagénio reinseridas perpendicularmente em diferentes áreas deste novo tecido mineralizado. (61) Para além disso, os autores avaliaram ainda a presença de diferentes moléculas envolvidas no processo de mineralização, aquando da colocação do Biodentine e ProRoot white MTA[®], mostrando que ambos os materiais dispõem da capacidade de indução de fosfatase alcalina e de osteopontina, sendo marcadores importantes no processo de mineralização óssea. (61) No entanto, apenas o ProRoot white MTA[®] revelou a expressão de marcadores presentes na cementogénese, como o CAP e CEMP-1, facto que os autores atribuem à excelente capacidade que o MTA dispõe de induzir cementoblastos. (61)

Reis *et al.* (60) em 2019 observaram, num estudo conduzido em molares de ratos, que o Biodentine apresentou um comportamento semelhante ao MTA-Angelus[®], induzindo a formação de cimento, e os atribuem esta variabilidade de resultados à diferença no tamanho de um dente de rato comparativamente ao dente de um cão, e às diferentes metodologias utilizadas, e advogam que a deteção de cimento se torna difícil uma vez que o cimento presente nas áreas de furca é acelular e de fina espessura. Para além disto, os autores observaram, que ambos os grupos, com MTA-Angelus[®] e Biodentine, apresentaram uma resposta inflamatória significativamente mais suave, comparativamente ao grupo controlo que apresentou uma intensa resposta inflamatória, e, aos 21 dias não existia evidência de reabsorção óssea e atividade osteoclástica, sendo que estes

dois materiais evidenciaram a capacidade de induzir a atividade osteoblástica, com evidência de formação óssea. (60)

As mesmas observações foram retiradas por Fonseca *et al.* (62) em 2019, que avaliaram o espaço periodontal, volume de células inflamatórias e fibroblastos, número de osteoclastos e de fibras de colagénio presentes, após a colocação de Biodentine e MTA-Angelus® na reparação de perfurações de furca em molares de ratos. Tanto MTA-Angelus® como Biodentine diminuíram a expressão de IL-6, favorecendo a regressão do processo inflamatório, e diminuindo longitudinalmente a reabsorção óssea, levando à formação de componentes estruturais do periodonto, como uma matriz óssea e fibras de colagénio. (62) Para além disso, a diminuição na expressão de IL-6, explica a diminuição do número de osteoclastos, e os autores advogam ainda um aumento, dos 7 aos 60 dias, do número de fibroblastos e de fibras de colagénio, que confirmam a capacidade de regeneração do periodonto por parte do Biodentine. (62)

Abdelati *et al.* (57) em 2017, avaliaram histologicamente a resposta do periodonto após a aplicação de Biodentine em reparações de furca, comparativamente com o ProRoot white MTA®. Os resultados encontrados pelos autores, vão ao encontro dos estudos acima mencionados, em que o Biodentine apresentou resultados favoráveis num período de 3 meses, comparativamente com o ProRoot white MTA®. (57) Aos 3 meses, o grupo com Biodentine apresentava um epitélio normal, com aposição óssea e formação de cimento, com uma resposta inflamatória suave na área perfurada, em oposição ao grupo controlo, que apresentava uma resposta inflamatória severa, com presença de abscesso e de edema, confirmando os resultados de Fonseca *et al.* (62) e o papel que o Biodentine desempenha ao nível da resposta inflamatória e aposição óssea. (57)

Assim, relativamente à resposta tecidual *in vivo*, os artigos identificados por esta revisão sistemática mostraram globalmente uma resposta adequada, revelando biocompatibilidade semelhante ou superior ao ProRoot White MTA® (57,58,61), ProRoot MTA® (59) e MTA-Angelus® (60,62)

Conclusão

6. Conclusão

De acordo com esta revisão sistemática, e de forma a se responder à questão de investigação: “Em perfurações de furca (**P**), qual a eficácia (**O**), da aplicação do Biodentine (**I**) em comparação com outros materiais já utilizados (**C**)?, pode-se concluir que:

- Apesar das limitações subjacentes, 9 em 11 dos estudos *in vitro* em dentes humanos relativos à capacidade de selamento do Biodentine, este demonstrou um comportamento similar ou superior, em comparação com o MTA e os outros materiais utilizados, sendo eficaz na prevenção da microinfiltração bacteriana para os tecidos periodontais adjacentes;
- Nos estudos *in vitro* em dentes humanos relativos à força necessária ao deslocamento do Biodentine, este apresentou valores superiores, em comparação com os restantes materiais utilizados, e para além disso pode ser utilizado concomitantemente com agentes quelantes, irrigantes e sistemas de irrigação, permitindo que se realize a instrumentação dos canais radiculares na mesma sessão em que se realizou a reparação da perfuração de furca;
- Em todos os estudos *in vivo*, em animais, relativos à resposta dos tecidos periodontais, foi possível confirmar a sua biocompatibilidade, através da regressão da resposta inflamatória, formação de novo tecido mineralizado, estimulação de proteínas (Osteopontina), enzimas (fosfatase alcalina) e fatores de transcrição (RUNX2), que permitem a estimulação e diferenciação de osteoblastos, permitindo a formação de novo osso, e formação de cimento na área de furca perfurada.
- O Biodentine, com resultados maioritariamente semelhantes e/ou superiores ao MTA, aliado ao seu curto tempo de presa, ótima consistência e pelo facto de não causar descoloração dentária,

considera-se uma boa alternativa na reparação de perfurações furca.

- No entanto é necessária a confirmação destes resultados em estudos clínicos, de forma a se confirmar a eficácia deste material em ambiente clínico.

Bibliografia

7. Bibliografia

1. Guidelines Q. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. 2006;921-30.
2. Cruse WP, Bellizzi R. A historic review of endodontics , 1689-1963 , part 1. 1963;495-9.
3. Frequency of Iatrogenic Errors through Root Canal Treatment Procedure in 1335 Charts of Dental Patients. 2015;7(April):14-7.
4. Farea M, Husein A, Pameijer CH. Furcation perforation: current approaches and future perspectives. Int Dent South Africa [Internet]. 2019;9(1):17-44.
5. Carvalho M. Experimental furcal perforation treated with mineral trioxide aggregate plus selenium: immune response. Braz Oral Res. 2018;32:1-8.
6. Srinivasan CR, Col L, Bhagabati N, Rajput A. Non surgical repair of iatrogenic furcal perforation of radix entomolaris. Med J Armed Forces India. 2013;1:5-7. ScienceDirect
7. Zairi A, Lambrianidis T, Pantelidou O, Papadimitriou S, Tziafas D. Periradicular Tissue Responses to Biologically Active Molecules or MTA When Applied in Furcal Perforation of Dogs ' Teeth. Int J Dent. 2012;2012. Epub 2012 Jan 26.
8. Root TM, Tranmatol ED. Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors. Endodontics & Dental Traumatology. 1996;255-65.
9. Ramazani N, Sadeghi P. Bacterial Leakage of Mineral Trioxide Aggregate , Calcium- Enriched Mixture and Biodentine as Furcation Perforation. Iran Endod J. 2016;11(3):214-8.
10. Jamshidy L, Amirkhani Z, Sharifi R. Effect of Furcation Perforation Size on Fracture Resistance of Mandibular First Molar. Dental Hypotheses. 2021;9-13.

11. Himel VT, Brady Jr. J, Weir Jr. J. Evaluation of repair of mechanical perforations of the pulp chamber floor using biodegradable tricalcium phosphate or calcium hydroxide. *J Endod* [Internet]. 1985 Apr 1;11(4):161-5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(85\)80140-0](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(85)80140-0)
12. Kakani AK, Veeramachaneni C, Majeti C, Tummala M, Khiyani L.. A Review on Perforation Repair Materials. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015;9-13.
13. Khatri MP, Ghivari SB, Pujar M, Faras R, Gopeshetti P, Vanti A. Accuracy of two electronic apex locators in locating root perforations in curved canals in dry and wet conditions: A comparative in vitro study. *Dent Res J (Isfahan)* [Internet].2019Nov12;16(6):407-12.Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31803387>
14. Shokri A. Detection of root perforations using conventional and digital intraoral radiography , multidetector computed tomography and cone beam computed tomography. *Restor Dent Endod*. 2015;7658:58-67.
15. Shokri A, Eskandarloo A, Norouzi M, Poorolajal J, Majidi G. Diagnostic accuracy of cone-beam computed tomography scans with high- and low-resolution modes for the detection of root perforations.*Imaging Sci Dent*. 2018;11-9.
16. Tsesis I, Fuss ZVI. Diagnosis and treatment of accidental root perforations. *Endod Top* [Internet]. 2006 Mar 1;13(1):95-107. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.16011546.2006.00213>.
17. Colić M, Gazivoda D, Vucević D, Vasilijic S, Rudolf R, Lukić A. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Mol Immunol*. 2009 Mar 1;47:101-13.
18. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139-46.
19. Wu M, Chen G, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res*. 2016;4(March

20. Hartwell GR, England MC. Healing of furcation perforations in primate teeth after repair with decalcified freeze-dried bone: a longitudinal study. *J Endod.* 1993 Jul;19(7):357-61.
21. Bakhtiar H, Mirzaei H, Bagheri MR, Fani N, Mashhadiabbas F. Histologic tissue response to furcation perforation repair using mineral trioxide aggregate or dental pulp stem cells loaded onto treated dentin matrix or tricalcium phosphate. *Clin Oral Investig.* 2017;1579-88.
22. Mehrvarzfar P, Dahi-taleghani A, Saghiri MA, Karamifar K, Shababi B, Behnia A. The comparison of MTA , Geristore Ò and Amalgam with or without Bioglass as a matrix in sealing the furcal perforations (in vitro study). *Saudi Dent J* [Internet]. 2010;22(3):119-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sdentj.2010.04.004>
23. Lemon RR. Nonsurgical repair of perforation defects. Internal matrix concept. *Dent Clin North Am.* 1992 Apr;36(2):439-57.
24. Regan JD, Witherspoon DE, Foyle D. Surgical repair of root and tooth perforations. *Endod Top* [Internet]. 2005 Jul 1;11(1):152-78. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1601-1546.2005.00183.x>
25. Saed SM, Ashley MP, Darcey J. Root perforations: aetiology, management strategies and outcomes. The hole truth. *Br Dent J.* 2016 Feb;220(4):171-80.
26. Alhadainy HA. Root perforations. A review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Sep;78(3):368-74.
27. Clauder T, Shin S-J. Repair of perforations with MTA: clinical applications and mechanisms of action. *Endod Top.* 2009 Feb 19;15:32-55.
28. Shokouhinejad N, Gorjestani H, Nasseh AA, Hoseini A, Mohammadi M, Shamshiri AR. Push-out bond strength of gutta-percha with a new bioceramic sealer in the presence or absence of smear layer. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2013 Dec;39(3):102-6.
29. Derleme E. Bioceramics in endodontics – A Review. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3 2017;51:128-37.

30. Lucian A, Bud M. The use of bioceramics in endodontics - Literature review. *Clujul Med.* 2016;89(4):470-3.
31. Malkondu Ö, L MKK, L EK. A Review on Biodentine , a Contemporary Dentine Replacement and Repair Material. *Biomed Res Int.* 2014. Epub 2014 Jun 16.
32. About I. ScienceDirect Biodentine: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. *G Ital Endod [Internet].* 2016;30(2):81-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gien.2016.09.00>
33. Koubi G, Colon P, Franquin J, Hartmann A, Richard G, Faure M. Clinical evaluation of the performance and safety of a new dentine substitute , Biodentine , in the restoration of posterior teeth — a prospective study. *Clin Oral Investig.* 2013;243-9.
34. Rajasekharan S, Martens LC, Cauwels RGE, Anthonappa RP. Biodentine™ material characteristics and clinical applications: a 3 year literature review and update. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* 2018 Feb;19(1):1-22.
35. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine TM induces TGF- b 1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endod J.* 2012;439-48.
36. Zhou H, Shen Y, Wang Z, Li L, Zheng Y, Häkkinen L, et al. In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material. *J Endod.* 2013 Apr;39(4):478-83.
37. Camilleri J. Staining Potential of Neo MTA Plus, MTA Plus, and Biodentine Used for Pulpotomy Procedures. *J Endod.* 2015 Jul;41(7):1139-45.
38. Jeevani E, Jayaprakash T, Bolla N, Vemuri S, Sunil CR, Kalluru RS. “Evaluation of sealing ability of MM-MTA, Endosequence, and biodentine as furcation repair materials: UV spectrophotometric analysis”. *J Conserv Dent.* 2014 Jul;17(4):340-3.
39. El-Khodary HM, Farsi DJ, Farsi NM, Zidan AZ. Sealing Ability of Four Calcium Containing Cements used for Repairing Furcal Perforations in

- Primary Molars: An in vitro study. *J Contemp Dent Pract.* 2015 Sep;16(9):733-9.
40. 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.
 41. Samuel A, Asokan S, Geetha Priya PR, Thomas S. Evaluation of sealing ability of Biodentine™ and mineral trioxide aggregate in primary molars using scanning electron microscope: A randomized controlled in vitro trial. *Contemp Clin Dent.* 2016;7(3):322-5.
 42. Katge FA, Shivasharan PR, Patil D. Sealing ability of mineral trioxide aggregate Plus™ and Biodentine™ for repair of furcal perforation in primary molars: An in vitro study. *Contemp Clin Dent.* 2016;7(4):487-92.
 43. Ramazani N, Sadeghi P. Bacterial Leakage of Mineral Trioxide Aggregate, Calcium-Enriched Mixture and Biodentine as Furcation Perforation Repair Materials in Primary Molars. *Iran Endod J.* 2016;11(3):214-8.
 44. Övsay E, Kaptan RF, Şahin F. The Repair of Furcal Perforations in Different Diameters with Biodentine, MTA, and IRM Repair Materials: A Laboratory Study Using an E. Faecalis Leakage Model. *Biomed Res Int.* 2018;2018:5478796.
 45. Francis T, Sakkir N, Thaha KA. Comparison of the Sealing Ability of MTA-Angelus , Biodentine and CEM Cement in the Repair of Large Furcal Perforations-A Bacterial Leakage Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*2019;(January):1-5.
 46. Mulla S, Kamat S, Hugar S, Nanjannawar G, Kulkarni N. A comparative evaluation of sealing ability of three perforation repair materials using a field emission gun-scanning electron microscope. *Saudi Endod J.* 2020;10(2):95-9.
 47. Kakani AK, Veeramachaneni C. Sealing ability of three different root repair materials for furcation perforation repair: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2020;23(1):62-5.

48. Makhlof M, Zogheib C, Makhlof AC, Kaloustian MK, Hachem C El, Habib M. Sealing Ability of Calcium Silicate-based Materials in the Repair of Furcal Perforations: A Laboratory Comparative Study. *J Contemp Dent Pract.* 2021;21(10):1091-7.
49. 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. *J Conserv Dent.* 2013 Sep;16(5):462-5.
50. Üstün Y, Topçuoğlu HS, Akpek F, Aslan T. The effect of blood contamination on dislocation resistance of different endodontic reparative materials. *J Oral Sci.* 2015 Sep;57(3):185-90.
51. Nagas E, Kucukkaya S, Eymirli A, Uyanik MO, Cehreli ZC. Effect of Laser-Activated Irrigation on the Push-Out Bond Strength of ProRoot Mineral Trioxide Aggregate and Biodentine in Furcal Perforations. *Photomed Laser Surg.* 2017 Apr;35(4):231-5.
52. Ballal V, Marques JN, Campos CN, Lima CO, Simão RA, Prado M. Effects of chelating agent and acids on Biodentine. *Aust Dent J.* 2018 Jun;63(2):170-6.
53. Singla M, Verma KG, Goyal V, Jusuja P, Kakkar A, Ahuja L. Comparison of Push-Out Bond Strength of Furcation Perforation Repair Materials - Glass Ionomer Cement Type II, Hydroxyapatite, Mineral Trioxide Aggregate, and Biodentine: An in vitro Study. *Contemp Clin Dent [Internet].* 2018;9(3):410-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30166836>
54. Prado M, Lima CO De, Marques N, Ballal V. Effect of different irrigation regimens on the bond strength of Biodentine used for furcal perforation. *Endo EPT.* 2019;13(1):49-59.
55. Lima CO, Dutra HG, Duque TM, Campos CN, Ballal V, Simão RA, et al. Effect of previous irrigation with chlorhexidine on the push-out bond strength of a calcium silicate-based material. *Gen Dent.* 2019;67(3):58-61.

56. Adl A, Sadat Shojaee N, Pourhatami N. Evaluation of the Dislodgement Resistance of a New Pozzolan-Based Cement (EndoSeal MTA) Compared to ProRoot MTA and Biodentine in the Presence and Absence of Blood. *Scanning*. 2019;2019:3863069.
57. Abdelati NY, Youssef N, Elkalla IH, Awad SM, Shalan HM. Histopathological evaluation of periodontium after repairing furcation perforation with MTA and biodentine. *Pediatr Dent J* [Internet]. 2017;28(1):33-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdj.2017.09.002>
58. Silva LAB, Pieroni KAMG, Nelson-Filho P, Silva RAB, Hernández-Gatón P, Lucisano MP, et al. Furcation Perforation: Periradicular Tissue Response to Biodentine as a Repair Material by Histopathologic and Indirect Immunofluorescence Analyses. *J Endod*. 2017 Jul;43(7):1137-42.
59. Cardoso M, Dos Anjos Pires M, Correlo V, Reis R, Paulo M, Viegas C. Biodentine for Furcation Perforation Repair: An Animal Study with Histological, Radiographic and Micro-Computed Tomographic Assessment. *Iran Endod J*. 2018;13(3):323-30.
60. Reis MS, Scarparo RK, Steier L, de Figueiredo JAP. Periradicular inflammatory response, bone resorption, and cementum repair after sealing of furcation perforation with mineral trioxide aggregate (MTA Angelus™) or Biodentine™. *Clin Oral Investig*. 2019 Nov;23(11):4019-27.
61. Silva RAB, Borges ATN, Hernández-Gatón P, de Queiroz AM, Arzate H, Romualdo PC, et al. Histopathological, histoenzymological, immunohistochemical and immunofluorescence analysis of tissue response to sealing materials after furcation perforation. *Int Endod J*. 2019 Oct;52(10):1489-500.
62. Fonseca TS, Silva GF, Guerreiro-Tanomaru JM, Delfino MM, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M, et al. Biodentine and MTA modulate immunoinflammatory response favoring bone formation in sealing of furcation perforations in rat molars. *Clin Oral Investig*. 2019 Mar;23(3):1237-52.