



Bisfosfonatos e terapia pulpar com material bioativo

Bisphosphonates and pulp therapy with bioactive material

Bisfosfonatos y terapia pulpar con material bioactivo

Melissa Cavalcante Bastos¹, Gisele Brito de Queiroz¹, Ana Clara Fernandes de Oliveira¹, Sheila Tayany Oliveira da Silva¹, Wanessa Pereira da Silva¹, Giulianna Aparecida Vieira Barreto¹, Caio Ferreira Freire Caetano¹, Isabelly Vidal do Nascimento¹, Paulo Goberlânio De Barros Silva¹, Diana Araújo Cunha¹.

RESUMO

Objetivo: Dado o uso generalizado de bisfosfonatos (BF) para o tratamento de condições como osteoporose e metástases ósseas, e a necessidade de prevenir a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONM), é essencial entender seu impacto na terapia pulpar vital (TPV). **Métodos:** Este estudo avaliou a resposta pulpar e periapical, bem como a capacidade de reparo do capeamento pulpar direto (CPD) em um modelo animal pré-tratado com bisfosfonatos. Utilizando 36 molares inferiores de 18 ratos Wistar, os animais foram divididos com base no material restaurador (MTA ou Cotosol) e no tratamento farmacológico (Ácido Zoledrônico ou solução salina). **Resultados:** O grupo ZA + MTA demonstrou os melhores resultados, com 44,5% de inflamação leve ($p=0,033$), 88,9% de ausência de patologia periapical ($p=0,034$) e 55,6% de formação leve de ponte dentinária ($p=0,01$). Além disso, 33,3% do grupo manteve a morfologia tecidual normal ($p=0,024$), com a menor ocorrência de calcificação distrófica (37,5%) ($p=0,032$). **Conclusão:** Os resultados sugerem que o MTA reduz o infiltrado inflamatório, promove a formação de dentina e favorece a saúde periapical, mesmo na presença de bisfosfonatos. Estes achados destacam o potencial do MTA em mitigar os efeitos adversos dos bisfosfonatos na cicatrização pulpar e periapical.

Palavras-chave: Osteonecrose associada a bifosfonatos, Capeamento da polpa dentária, Endodontia.

ABSTRACT

Objective: Given the widespread use of bisphosphonates (BF) for treating conditions like osteoporosis and bone metastases, and the need to prevent bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (BON), understanding their impact on vital pulp therapy (VPT) is essential. **Methods:** This study evaluated the pulp and periapical response, as well as the repair capacity of direct pulp capping (DPC) in an animal model pretreated with bisphosphonates. Using 36 lower molars from 18 Wistar rats, the animals were divided based on restorative material (MTA or Cotosol) and pharmacological treatment (Zoledronic Acid or saline). **Results:** The ZA + MTA group demonstrated superior outcomes, with 44.5% mild inflammation ($p=0.033$), 88.9% absence of periapical pathology ($p=0.034$), and 55.6% slight dentin bridge formation ($p=0.01$). Additionally, 33.3% of the group maintained normal tissue morphology ($p=0.024$) with the lowest dystrophic calcification occurrence (37.5%) ($p=0.032$). **Conclusion:** The findings suggest that MTA reduces inflammatory infiltrates, promotes dentin formation, and supports periapical health, even in the presence of bisphosphonates. These results highlight MTA's potential to mitigate the adverse effects of bisphosphonates on pulp and periapical healing.

Keywords: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, Dental pulp capping, Endodontics.

¹ Centro Universitário Unichristus, Fortaleza - CE.

RESUMEN

Objetivo: Dado el uso generalizado de los bisfosfonatos (BF) para el tratamiento de condiciones como la osteoporosis y las metástasis óseas, y la necesidad de prevenir la osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos (ONM), es esencial comprender su impacto en la terapia pulpar vital (TPV). **Métodos:** Este estudio evaluó la respuesta pulpar y periapical, así como la capacidad de reparación del recubrimiento pulpar directo (RPD) en un modelo animal pretratado con bisfosfonatos. Utilizando 36 molares inferiores de 18 ratas Wistar, los animales fueron divididos según el material restaurador (MTA o Cotosol) y el tratamiento farmacológico (Ácido Zoledrónico o solución salina). **Resultados:** El grupo ZA + MTA mostró los mejores resultados, con un 44,5% de inflamación leve ($p=0,033$), un 88,9% de ausencia de patología periapical ($p=0,034$) y un 55,6% de formación leve de puente dentinario ($p=0,01$). Además, el 33,3% del grupo mantuvo una morfología tisular normal ($p=0,024$), con la menor ocurrencia de calcificación distrófica (37,5%) ($p=0,032$). **Conclusión:** Los hallazgos sugieren que el MTA reduce el infiltrado inflamatorio, promueve la formación de dentina y favorece la salud periapical, incluso en presencia de bisfosfonatos. Estos resultados destacan el potencial del MTA para mitigar los efectos adversos de los bisfosfonatos en la cicatrización pulpar y periapical.

Palabras clave: Osteonecrosis de los maxilares asociada a difosfonatos, Recubrimiento de la pulpa dental, Endodoncia.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BF) são substâncias químicas análogas ao pirofosfato, com alta afinidade pela hidroxiapatita óssea (DE-FREITAS NR, et al., 2016). Eles inibem a reabsorção óssea, principalmente por meio da indução de apoptose nos osteoclastos e supressão de sua ativação (FLIEFEL R, et al., 2015). Esse mecanismo é crucial no tratamento de condições como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e metástases ósseas (DE-FREITAS NR, et al., 2016). Esses medicamentos são amplamente usados devido à sua eficácia em reduzir complicações como fraturas e dor óssea.

Apesar de sua eficácia, o uso de BF pode causar osteonecrose dos maxilares (OMB) (FLIEFEL R, et al., 2015). A OMB ocorre frequentemente após procedimentos odontológicos invasivos, infecções orais ou traumas (FLIEFEL R, et al., 2015), sendo extrações dentárias a principal causa, com até 60% dos casos relacionados a essas intervenções (ALRAHABI MK e GHABBANI HM, 2018). O manejo odontológico de pacientes em uso de BF requer cautela, e a extração dentária deve ser evitada sempre que possível, devido ao alto risco de OMB. A endodontia oferece uma alternativa para preservar o dente e evitar extrações, diminuindo o risco de OMB. No entanto, danos aos tecidos moles durante a terapia endodôntica ainda podem desencadear o processo de osteonecrose (ALRAHABI MK e GHABBANI HM, 2018).

A terapia pulpar vital (TPV) está emergindo como uma solução conservadora para preservar o tecido pulpar saudável, especialmente em situações em que a integridade do tecido pulpar ainda pode ser mantida, oferecendo uma alternativa menos invasiva em comparação a tratamentos tradicionais, como a remoção completa da polpa. Dentro das técnicas da TPV, destacam-se o capeamento pulpar direto (CPD), o capeamento indireto e a pulpotomia, cada uma com indicações e benefícios específicos conforme a extensão da lesão e o estado inflamatório da polpa (WELLS C, et al., 2019).

O capeamento pulpar direto (CPD) é particularmente indicado quando há uma exposição acidental ou patológica da polpa, geralmente causada por cáries profundas ou traumas. Essa técnica envolve a aplicação de um material biocompatível, como o MTA ou Biodentine, diretamente sobre a polpa exposta, o que promove a formação de dentina terciária e auxilia na cicatrização do tecido (ZHU C, et al., 2015). O objetivo é estimular uma resposta reparadora natural, onde a dentina reparadora age como uma barreira, protegendo a polpa contra agentes infecciosos e irritantes.

O agregado trióxido mineral (MTA) é um material bioativo amplamente utilizado na odontologia devido à sua eficácia na regeneração tecidual e sua capacidade de criar um ambiente antibacteriano, induzindo a formação de tecido duro (TOMSON PL, et al., 2017; PAULA A, et al., 2019). Quando aplicado diretamente sobre a exposição pulpar, o MTA libera íons cálcio e hidroxila, estimulando a formação de hidróxido de cálcio, o que favorece a adesão e proliferação celular, além de criar um ambiente alcalino que promove a cicatrização (HORSOPHONPHONG S, et al., 2020; PAULA A, et al., 2019).

Esse material ainda modula a produção de citocinas, promovendo a diferenciação e migração das células pulpares para um fenótipo mineralizante e induzindo a formação de dentina reparativa (TOMSON PL, et al., 2017; PAULA A, et al., 2019). Suas propriedades antimicrobianas, decorrentes do pH elevado, protegem a polpa de infecções e contribuem para a vedação eficaz às paredes dentinárias, evitando infiltrações. Essas características fazem do MTA uma escolha confiável para procedimentos como capeamento pulpar direto e tratamento de perfurações, promovendo a preservação da vitalidade pulpar e a reparação dos tecidos (HORSOPHONPHONG S, et al., 2020; TOMSON PL, et al., 2017 e PAULA A, et al., 2019).

O sucesso do CPD depende de fatores como idade, condição periodontal, tamanho da exposição pulpar e contaminação microbiológica (WATERHOUSE PJ e TEIXEIRA RM, 2002). Em pacientes que usam BF, a alteração no perfil imunológico das células pulpares pode agravar sintomas de pulpite, afetando o prognóstico do tratamento (DE BARROS SILVA PG, et al., 2017; PEZELJ-RIBARIC B, et al., 2002). Diante do uso crescente de BF e da necessidade de procedimentos conservadores que minimizem os riscos de OMB, é crucial entender como os BF afetam o prognóstico do CPD. Este estudo visa avaliar a resposta pulpar e periapical e a capacidade de reparo em animais tratados previamente com BF.

MÉTODOS

Todos os procedimentos experimentais envolvendo animais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA, protocolo: 022/21) e realizados de acordo com os regulamentos relevantes para o cuidado animal. A metodologia deste estudo foi relatada de acordo com as diretrizes ARRIVE (Animal Research: Reporting in vivo Experiments) para a descrição de pesquisas com animais (KILKENNY C, et al. (2010). O estudo é um estudo animal comparativo "split-mouth", realizado em ratos Wistar. Os animais foram divididos em quatro grupos, que diferiam no material utilizado para a exposição pulpar e na administração intravascular.

Um total de 36 primeiros molares superiores de 18 ratos Wistar machos foram utilizados para comparar (1) o tratamento clínico padrão ouro comercial com MTA (Angelus, Londrina, PR, Brasil) e (2) um controle negativo tratado com um material temporário comercial com propriedades inertes (Cotosol, Joinville, SC, Brasil), ambos associados à injeção intravascular de solução salina, e os grupos experimentais (3) tratamento clínico padrão ouro com MTA (Angelus, Londrina, PR, Brasil) e (4) controle negativo tratado com material de preenchimento temporário comercial com propriedades inertes (Cotosol, Joinville, SC, Brasil), ambos associados à injeção intravascular de ácido zoledrônico (AZ) (bisfosfonato comercial). Os animais foram eutanasiados após 4 semanas.

Este estudo foi realizado no biotério do Centro Universitário Christus. O processamento histológico do estudo foi realizado no laboratório de patologia da mesma universidade. Para determinar o tamanho da amostra, baseamos nosso cálculo no estudo de Tziafa C, et al. (2014), que utilizou 84 molares superiores direitos de 84 ratos Wistar machos. Assim, estimou-se que uma amostra de 9 ratos por grupo de estudo seria necessária para obter uma amostra que represente a mudança no comportamento biológico após o capeamento pulpar direto (CPD) com material biocompatível, com 90% de poder e 95% de confiança (método de Fleiss com correção de continuidade).

Os critérios de inclusão consistiram em ratos Wistar machos adultos jovens saudáveis (*Rattus norvegicus*) (n=18) pesando de 180 a 220 g, com todos os primeiros molares superiores livres de cáries ou fraturas. Qualquer rato com doença sistêmica, feridas, infecções, fraturas, cáries ou dentes comprometidos periodontalmente foi excluído. Todos os animais foram obtidos do Biotério do Centro Universitário Christus.

Os animais foram selecionados aleatoriamente utilizando o comando aleatório do Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA). Os animais foram então identificados, e o posicionamento das gaiolas no biotério foi seguido de acordo com o planejamento prévio. Apenas um investigador tinha conhecimento da alocação dos grupos em cada fase do experimento. Os outros investigadores estavam cegos em relação à alocação dos animais.

Após a anestesia com uma solução de 20 mg/kg de xilazina e 80 mg/kg de cetamina administrada por via intraperitoneal, os animais (n=18) receberam três injeções intravasculares consecutivas semanais de 0,1

mL/kg de solução salina (n=9) ou 0,20 mg/kg de ácido zoledrônico (Eurofarma, São Paulo, SP, Brasil) (n=9) por acesso peniano, seguidas por uma dose adicional após 3 semanas, conforme descrito anteriormente (8). Assim, foram planejadas um total de 4 infusões ao longo do protocolo planejado de 70 dias.

As três primeiras infusões foram administradas nos dias 0, 7 e 14. Após 3 semanas (dia 42), os animais (n=18) foram submetidos ao protocolo de CPD, conforme descrito por Liu L, et al. (2014) (Figura 1). Inicialmente, os dentes dos animais foram limpos e desinfetados com algodão absorvente embebido em etanol a 75%, e todos os instrumentos foram previamente esterilizados em autoclave. Uma solução de 20 mg/kg de xilazina e 80 mg/kg de cetamina foi administrada por via intraperitoneal para a anestesia.

O isolamento relativo da região foi alcançado com bolas de algodão estéreis e a constante ação de um sugador cirúrgico. O operador utilizou um microscópio odontológico (magnificação de 4,5x) para realizar o procedimento, e o animal foi monitorado constantemente por um assistente para evitar a contaminação do campo cirúrgico. O procedimento de CPD foi realizado nos molares superiores utilizando uma ponta esférica de diamante FG 1/4 (KG Sorensen, São Paulo, Brasil) acoplada a uma caneta de baixa rotação (Kavo, Santa Catarina, Brasil), posicionada no centro da região oclusal ao longo do eixo longo do dente.

A polpa foi exposta utilizando uma lima endodôntica (nº 15 de aço inoxidável estéril; DentsplyMaillefer, Ballaigues, Suíça). A hemostasia foi alcançada com cones de papel absorvente estéreis. Nos grupos MTA + solução salina e MTA + ácido zoledrônico, o MTA (Angelus, Londrina, PR, Brasil) manipulado com H₂O estéril foi aplicado sob a exposição pulpar, enquanto nos grupos Cotosol + solução salina e Cotosol + ácido zoledrônico, o Cotosol (Joinville, SC, Brasil) foi aplicado, ambos conforme as orientações dos respectivos fabricantes. As cavidades foram então seladas aplicando-se o sistema adesivo Single Bond Universal (3M ESPE), seguido de uma resina composta (Z350XT-3M ESPE) e fotopolimerização.

As pontas das cúspides dos dentes antagonistas foram reduzidas para minimizar as forças oclusais sobre o dente tratado. Após o procedimento, os animais foram retornados às suas gaiolas para recuperação da anestesia. Um veterinário foi designado para verificar sinais pós-operatórios de dor, capacidade de dormir, coçar ou esfregar uma área, perda de interesse no ambiente e diminuição da ingestão de alimentos e água. Na semana seguinte (dia 49), foi administrada uma dose final adicional de solução salina ou ácido zoledrônico, dependendo do grupo.

Os animais (n = 3/gaiola) foram mantidos em gaiolas de polipropileno (49 x 34 x 16 cm) em uma sala com temperatura ambiente constante (22-24°C), ciclo de luz/escuro de 12 horas, e fácil acesso a alimentos e água filtrada. Os animais foram anestesiados por via intraperitoneal e eutanasiados 4 semanas após a cirurgia (dia 70). Esse intervalo de tempo foi utilizado para melhor observar a resposta da polpa dentária ao tratamento. Todos os animais estavam em boas condições de saúde ao longo do protocolo. A eutanásia foi realizada com uma overdose de anestésico.

Avaliação histológica

As hemimaxilas foram removidas, identificadas e fixadas em formaldeído neutro a 10% por 24 horas, em seguida, desmineralizadas em EDTA a 10% por um mês. Os dentes foram incluídos em parafina, seccionados mesiodistalmente com 4 mm de espessura e corados com hematoxilina e eosina. Um observador treinado, sem conhecimento da distribuição dos grupos, conduziu as avaliações histológicas utilizando um sistema de pontuação para avaliar a resposta inflamatória, a qualidade da ponte de dentina e a organização da polpa (**Tabela 1**). A maior pontuação por dente foi registrada. Testes do qui-quadrado e exato de Fisher analisaram os resultados, apresentados como a porcentagem de dentes que mostraram essas características.

Tabela 1 – Sistema de pontuação para os parâmetros de resposta de células inflamatórias, patologia periapical, formação de dentina reparadora, desorganização do tecido pulpar e calcificação distrófica.

Score	Resposta de células inflamatórias, Liu L, et al., (2014)	Periapicopatologia Liu L, et al., (2014)	Formação de dentina reparadora,	Desorganização do tecido pulpar, Klein-Júnior CA, et al., (2019)	Calcificação distrófica, Lin HP, et al., (2017)
-------	--	--	---------------------------------	--	---

			Trongkij V, et al., (2018)		
1	Ausente ou muito poucas células inflamatórias	Não	Nenhuma: sem deposição de tecido duro	Morfologia normal ou quase normal do tecido (nenhuma)	Não
2	Leve: células inflamatórias apenas próximas à ponte de dentina ou área de exposição pulpar/atingindo até um terço do tecido pulpar do canal radicular	Sim	Leve: formação dispersa de ponte de dentina em menos de 50% dos locais de exposição	Desorganização da camada de odontoblastos, mas a parte profunda da polpa está normal (leve)	Sim
3	Moderada: células inflamatórias são observadas na parte da polpa coronária/atingindo até dois terços do tecido pulpar do canal radicular	-	-	Perda da morfologia geral do tecido (moderada)	-
4	Grave: toda a polpa coronária/mais de dois terços do tecido pulpar do canal radicular está infiltrada ou necrótica	-	-	Necrose no terço coronário ou mais da polpa (grave)	-

Fonte: Bastos MC, et al., 2024.

RESULTADOS

O grupo ZA + MTA demonstrou resultados notáveis em diversos critérios de avaliação. Esse grupo obteve as maiores pontuações na categoria "leve: células inflamatórias apenas adjacentes à ponte de dentina ou área de exposição pulpar/atingindo até um terço do tecido pulpar do canal radicular" (44,5%) (p=0,033), além de uma frequência significativa na categoria "não" com base nos escores de periapicopatologia (88,9%) (p=0,034). Também foi relatado que o grupo ZA + MTA apresentou a maior frequência (55,6%) na categoria "leve: formação dispersa de ponte de dentina em menos de 50% dos locais de exposição" (p=0,01).

Adicionalmente, na avaliação da desorganização do tecido pulpar, esse grupo teve a maior frequência (33,3%) na categoria "morfologia do tecido normal ou quase normal (nenhuma)" (p=0,024). Por fim, verificou-se que o grupo ZA + MTA apresentou a menor frequência de calcificação distrófica (37,5%) (p=0,032) (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Características microscópicas da polpa dentária com acesso dentário tratada com Cotosol ou MTA em ratos submetidos cronicamente à administração de solução salina ou AZ.

Groups (%)					
Variáveis	Salina+Cotosol	Salina + MTA	AZ + Cotosol	AZ + MTA	p-Valor
Resposta de células inflamatórias					
Ausente ou muito poucas células inflamatórias	0.0	0.0	0.0	11.1*	0.033
Leve: células inflamatórias apenas próximas à ponte de dentina ou área de exposição pulpar/atingindo até um terço do tecido pulpar do canal radicular	0.0	14.3	0.0	44.5*	
Moderada: células inflamatórias são observadas na parte da polpa coronária/atingindo até dois terços do tecido pulpar do canal radicular	0.0	0.0	0.0	22.2*	
Grave: toda a polpa coronária/mais de dois terços do tecido pulpar do canal radicular está infiltrada ou necrótica	100.0*	85.7*	100.0*	22.2	

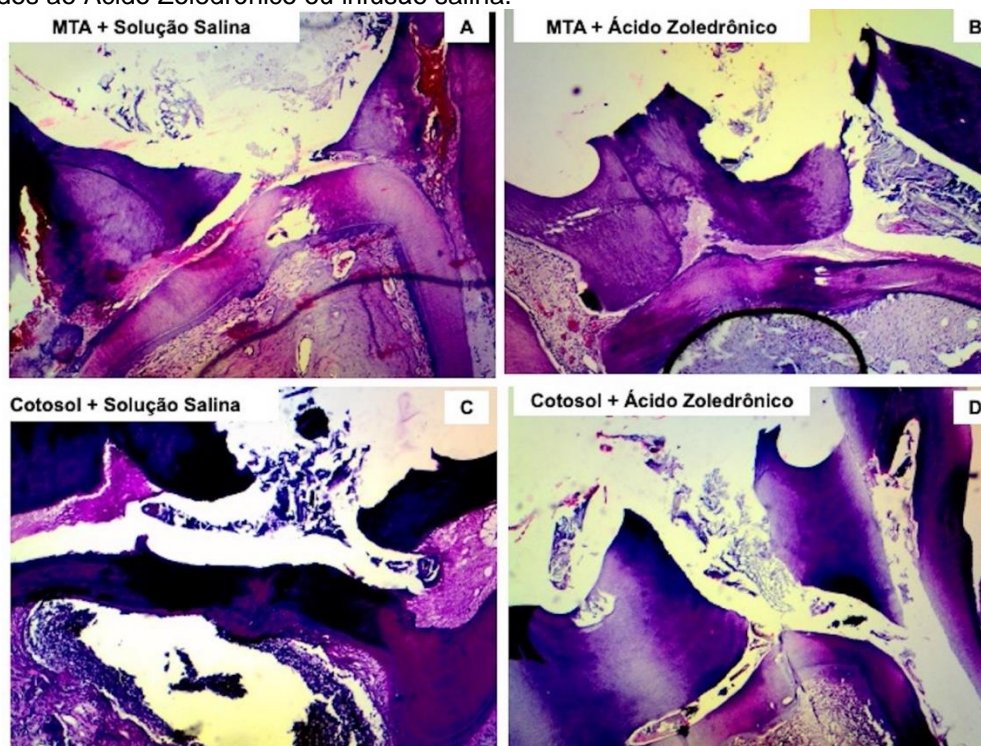
Periapicopatologia					
Não	66.7*	66.7*	22.2	88.9*	0.034
Sim	33.3	33.3	77.8*	11.1	
Formação de dentina reparadora					
Nenhuma: sem deposição de tecido duro	100.0*	85.7*	100.0*	44.4	0.010
Leve: formação dispersa de ponte de dentina em menos de 50% dos locais de exposição	0.0	14.3	0.0	55.6*	
Desorganização do tecido pulpar					
Morfologia normal ou quase normal do tecido (nenhuma)	0.0	0.0	0.0	33.3*	0.024
Desorganização da camada de odontoblastos, mas a parte profunda da polpa está normal (leve)	0.0	16.7	0.0	22.2	
Perda da morfologia geral do tecido (moderada)	40.0	0.0	0.0	22.2	
Necrose no terço coronário ou mais da polpa (grave)	60.0*	83.3*	100.0*	22.2	
Calcificação distrófica					
Não	100.0*	100.0*	100.0*	62.5	0.032
Sim	0.0	0.0	0.0	37.5*	

Nota: $p < 0,05$, testes qui-quadrado e exato de Fisher; os dados são apresentados como % de dentes que exibem a característica microscópica. **Fonte:** Bastos MC, et al., 2024.

A análise morfológica da resposta celular inflamatória mostrou que os grupos MTA + Solução Salina (Figura 1A) e MTA + Ácido Zoledrônico (Figura 1B) apresentaram espécimes com tanto necrose significativa quanto infiltrado inflamatório, além de casos em que as células inflamatórias estavam confinadas à área próxima à exposição pulpar, estendendo-se até um terço do tecido pulpar.

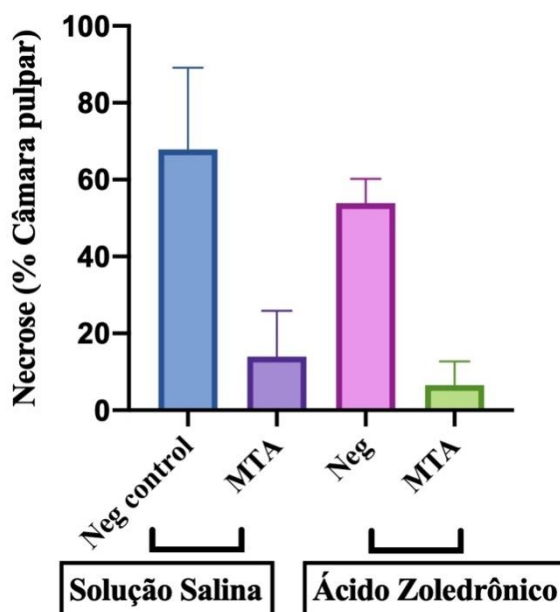
Em contraste, os grupos Cotosol + Solução Salina (Figura 1C) e Cotosol + Ácido Zoledrônico (Figura 1D) exibiram extensa infiltração de células inflamatórias e necrose ao longo de todo o tecido pulpar próximo à exposição e ao longo da câmara pulpar. Notavelmente, a formação de dentina terciária estava ausente nos grupos Cotosol, enquanto os grupos MTA mostraram uma camada de deposição de tecido duro disperso com um padrão irregular de túbulos dentinários. Em relação à porcentagem de área de necrose, os grupos MTA e MTA + AZ exibiram a menor porcentagem de necrose na polpa dentária ($p < 0,001$) (Gráfico 1).

Figura 1- Fotomicrografias dos dentes dos animais após capeamento pulpar com diferentes materiais associados ao Ácido Zoledrônico ou infusão salina.



Fonte: Bastos MC, et al., 2024.

Gráfico 1- Percentual de necrose presente na câmara pulpar dos dentes dos animais.



Fonte: Bastos MC, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que o uso de MTA em animais tratados com ácido zoledrônico reduziu significativamente a presença de tecido inflamatório no microambiente pulpar. Além disso, nossos achados sugerem que a aplicação desse material na polpa estimula a formação de dentina reparadora no local da lesão. Uma revisão sistemática recente relatou que a incidência de osteonecrose dos maxilares em pacientes com câncer recebendo infusões de ácido zoledrônico varia de 0,4% a 2,3%.

Embora a incidência seja relativamente baixa, os impactos dessa patologia na saúde são significativos, com as extrações dentárias sendo o principal fator desencadeante. Este estudo, portanto, oferece uma alternativa de tratamento mais conservadora para animais previamente tratados com bisfosfonatos que sofreram danos pulpares.

Em nível celular, os bisfosfonatos demonstraram modificar o perfil imunológico das células derivadas da polpa dentária, induzindo efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em células-tronco dessa região. Cvikl B, et al. (2011) mostraram que concentrações micromoleculares de bisfosfonatos diminuem a atividade das células-tronco da polpa dentária, aumentando a apoptose e a necrose.

Quanto aos efeitos dos bisfosfonatos na regeneração pulpar, foi sugerido que o efeito inibitório deste medicamento poderia prejudicar a reparação do complexo dentina-polpa. Nas células semelhantes aos odontoblastos, foi observada uma inibição dependente da dose de Col-I, o principal componente da matriz dentinária reacional produzida pelos odontoblastos após a lesão, e de ALP, envolvida na mineralização da nova matriz dentinária formada.

Apesar da literatura sugerir que as interações dos bisfosfonatos com o tecido pulpar poderiam promover efeitos citotóxicos nas células da polpa (CVIKL B, et al., 2011), alterar seu perfil imunológico (De BARROS SILVA PG, et al., 2017) e reduzir a capacidade reparadora (CUNHA D, et al., 2023), notamos que as alterações celulares induzidas por esse medicamento não impediram a formação de tecido duro nos grupos tratados com MTA após a terapia com ácido zoledrônico.

Além disso, os níveis de resposta inflamatória foram adequados para o procedimento. Isso pode ser explicado pelo fato de que os níveis séricos de ácido zoledrônico não têm um efeito tóxico direto nas células da polpa dentária, corroborando sugestões anteriores de que o ácido zoledrônico não afeta substancialmente a viabilidade pulpar (CVIKL B, et al., 2011), o que apoia nossos achados em relação à regeneração do

complexo dentina-polpa. No entanto, a ausência de tratamento apropriado, combinada com a infusão de ácido zoledrônico, como visto no grupo Cotosol + ácido zoledrônico, levou a complicações periapicais. Isso não foi observado no grupo MTA + ácido zoledrônico, indicando que lesões pulpares inadequadamente tratadas, associadas ao uso de bisfosfonatos, podem levar a lesões periapicais.

Isso está em conformidade com os achados de Barros Silva PG, et al. (2017), que mostraram um aumento significativo de macrófagos na polpa de ratos tratados com ácido zoledrônico, que podem migrar para a região apical e causar lesões periapicais (Liu L, et al., 2014). Estudos mostraram que a matriz dentinária contém diversos fatores de crescimento e citocinas, como o fator de crescimento transformador beta (TGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que podem iniciar eventos regenerativos na polpa após uma lesão. O TGF- β 1 é conhecido por aumentar a proliferação celular e a produção de matriz extracelular em culturas de tecido pulpar dentário, e seu efeito pode ser positivamente regulado pelo fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF2) (HORSOPHONPHONG S, et al., 2020).

O MTA promove a liberação de moléculas da matriz dentinária, estimulando a migração, proliferação e diferenciação de células da polpa dentária e células-tronco em um fenótipo mineralizador, favorecendo assim a regeneração pulpar (CUNHA D, et al., 2023). De Barros Silva PG, et al. (2019) demonstraram em um estudo in vivo que o ácido zoledrônico reduziu o eixo RANKL/OPG, aumentando a expressão de OPG e reduzindo a expressão de RANKL, o que afeta a diferenciação, ativação e sobrevivência de osteoclastos.

Na polpa dentária, essa redução promove calcificação interna e reduz a reabsorção por meio da regulação negativa das células odontoblásticas, corroborando os achados do nosso estudo em relação ao grupo ZA + MTA. Kim M, et al. (2019) demonstraram in vitro que a aplicação de MTA reduziu osteoclastos positivos para TRAP, diminuindo assim a osteoclastogênese e a reabsorção radicular. Como a maior parte da reabsorção radicular envolve o ambiente inflamatório da polpa, minimizar a inflamação com MTA pode reduzir a reabsorção óssea.

O tratamento com MTA nas células da polpa dentária de ratos aumentou a atividade da fosfatase alcalina e regulou positivamente marcadores como Alp, Runx2, Osx, Ocn e Dspp, aumentando a deposição de nódulos mineralizados (WANG Y, et al., 2014). Eles também observaram um aumento do fosfo-p65 citoplasmático e nuclear, sugerindo que a via NF κ B está envolvida no potencial odontogênico do MTA. Resultados semelhantes foram obtidos por Y. Qiu Y, et al. (2018) em células-tronco do ligamento periodontal humano, vinculando esses benefícios à ativação das vias NF κ B e MAPK.

Zhao X, et al. (2012) observaram aumentos significativos na expressão de mRNA para ALP, DSPP, COL1, OCN e BSP em células da polpa dentária humana estimuladas com MTA, juntamente com a ativação da via MAPK. A inibição da MAPK p42/44 reduziu o potencial do MTA, sugerindo que o MTA promove a capacidade odontogênica e osteogênica via NF- κ B e vias MAPK, corroborando nossos achados. Da mesma forma, Papic M, et al. (2023) avaliaram as polpas de ratos com capeamento de MTA e encontraram uma redução do infiltrado inflamatório e um aumento na expressão da proteína da matriz dentinária 1 em comparação com polpas não tratadas, reforçando nossos achados de redução da inflamação no grupo ZA + MTA.

Manaspon C, et al. (2021) demonstraram in vitro que o MTA gera menos citotoxicidade na polpa dentária em comparação com outros materiais. Outros estudos mostraram que o MTA não aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico ou prostaglandina E2 em células da polpa dentária humana (BRIZUELA C, et al., 2017), justificando a baixa presença de infiltrado inflamatório no grupo ZA + MTA.

Devido aos mecanismos pouco claros do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (OMB), as estratégias de tratamento permanecem indefinidas (KUROSHIMA S, et al., 2019). Medidas preventivas, como higiene oral cuidadosa e a realização de procedimentos invasivos antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos, continuam sendo a melhor abordagem (FILLEUL O, et al., 2010).

Este estudo demonstrou que o uso de MTA em animais tratados com ácido zoledrônico reduziu significativamente os infiltrados inflamatórios no microambiente pulpar e promoveu a formação de dentina reparadora. No entanto, há limitações a serem consideradas. O estudo foi realizado em um modelo animal, que pode não replicar completamente as respostas humanas.

Além disso, o foco foi exclusivamente no ácido zoledrônico, e outros bisfosfonatos podem ter efeitos biológicos diferentes. A duração do tratamento e as doses utilizadas também podem influenciar os resultados, destacando a necessidade de investigações futuras. Pesquisas adicionais, incluindo ensaios clínicos randomizados e estudos em diferentes modelos animais, são essenciais para entender melhor os efeitos do MTA em pacientes em terapia com bisfosfonatos.

Estudos futuros devem explorar diferentes bisfosfonatos, doses e durações de tratamento, além de investigar os mecanismos moleculares que influenciam as respostas pulpar e periapical. Avaliações de longo prazo do MTA combinado com terapias de bisfosfonatos são cruciais para o desenvolvimento de protocolos de tratamento mais eficazes e seguros.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que, em um modelo experimental animal, o MTA reduziu efetivamente os infiltrados inflamatórios e promoveu a formação de dentina reparadora em casos de capeamento pulpar direto, mesmo quando os animais foram tratados com bisfosfonatos, como o ácido zoledrônico. Além disso, o uso de MTA foi associado a resultados favoráveis na região periapical, indicando uma redução da patologia periapical. O MTA também apresentou resultados positivos na manutenção da morfologia normal do tecido, redução da calcificação distrófica e promoção de uma leve formação de ponte dentinária. Esses resultados sugerem que o MTA pode mitigar os efeitos negativos dos bisfosfonatos tanto na cicatrização pulpar quanto na saúde periapical, facilitando a formação de tecido duro.

REFERÊNCIAS

1. ALRAHABI MK e GHABBANI HM. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J*, 2018; 39(3): 232.
2. BRIZUELA C, et al. Direct pulp capping with calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate, and biodentine in permanent young teeth with caries: a randomized clinical trial. *J Endod*, 2017; 43(11): 1776-80.
3. CUNHA D, et al. 3D-printed microgels supplemented with dentin matrix molecules as a novel biomaterial for direct pulp capping. *Clin Oral Investig*, 2023; 27(3): 1215-25.
4. CVIKL B, et al. The response of dental pulp-derived cells to zoledronate depends on the experimental model. *Int Endod J*, 2011; 44(1): 33-40.
5. DE BARROS SILVA PG, et al. Chronic treatment with zoledronic acid alters the expression levels of inflammatory, bone, and apoptotic markers and Toll-like receptors 2 and 4 in rat dental pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2019; 128(2): 139-45.
6. DE BARROS SILVA PG, et al. Immune cell profile of dental pulp tissue treated with zoledronic acid. *Int Endod J*, 2017; 50(11): 1067-76.
7. DE-FREITAS NR, et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016; 21(5).
8. FILLEUL O, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010; 136(8): 1117-24.
9. FLIEFEL R, et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015; 44(5): 568-85.
10. HORSOPHONPHONG S, et al. Equivalence of human and bovine dentin matrix molecules for dental pulp regeneration: proteomic analysis and biological function. *Arch Oral Biol*, 2020.
11. KILKENNY C, et al. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol.*, 2010; 160(7): 1577.
12. KIM M, et al. Effect of ProRoot MTA® and Biodentine® on osteoclastic differentiation and activity of mouse bone marrow macrophages. *J Appl Oral Sci*, 2019; 27.
13. KLEIN-JÚNIOR CA, et al. Development and evaluation of calcium hydroxide-coated, pericardium-based biomembranes for direct pulp capping. *J Investig Clin Dent*, 2019; 10(1).
14. KUROSHIMA S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci*, 2019; 61(2): 99-104.
15. LIN HP, et al. Controlled release of lovastatin from poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for direct pulp capping in rat teeth. *Int J Nanomedicine*, 2017; 12: 5473.

16. LIU L, et al. The expression of MCP-1 and CCR2 in induced rats periapical lesions. *Arch Oral Biol.*, 2014; 59(5): 492-9.
17. MANASPON C, et al. Human dental pulp stem cell responses to different dental pulp capping materials. *BMC Oral Health*, 2021; 21(1): 209.
18. PAPIĆ M, et al. Effects of direct pulp capping with recombinant human erythropoietin and/or mineral trioxide aggregate on inflamed rat dental pulp. *Mol Cell Biochem*, 2023.
19. PAULA A, et al. Direct pulp capping: which is the most effective biomaterial? A retrospective clinical study. *Materials*, 2019; 12(20): 3382.
20. PEZELJ-RIBARIĆ S, et al. Detection of tumor necrosis factor α in normal and inflamed human dental pulps. *Arch Med Res*, 2002; 33(5): 482-4.
21. QIU Y, et al. Activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway is required for FGF-2-induced proliferation and odontogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. *J Cell Mol Med*, 2018; 22(1): 582-92.
22. TOMSON PL, et al. Growth factor release from dentine matrix by pulp-capping agents promotes pulp tissue repair-associated events. *Int Endod J*, 2017; 50: 281-292.
23. TRONGKIĆ V, et al. The effect of mineral trioxide aggregate (MTA) and zinc oxide (ZA) on inflammatory response and dentin formation after pulpotomy in dog teeth. *J Clin Dent*, 2018; 29(2): 131-8.
24. TZIAFA C, et al. Dentinogenic responses after direct pulp capping of miniature swine teeth with Biodentine. *J Endod*, 2014; 40(12): 1967-71.
25. WANG Y, et al. Mineral trioxide aggregate enhances the odonto/osteogenic capacity of stem cells from inflammatory dental pulps via NF- κ B pathway. *Oral Dis*, 2014; 20(7): 650-8.
26. WATERHOUSE PJ e Teixeira RM. Pulp revascularization: a review of the clinical techniques and therapeutic outcomes. *Int Endod J*, 2002; 35(6): 441-51.
27. WELLS C, et al. Vital pulp therapy for endodontic treatment of mature teeth: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. *Vital Pulp Therapy*, 2019.
28. ZHAO X, et al. Mineral trioxide aggregate promotes odontoblastic differentiation via mitogen-activated protein kinase pathway in human dental pulp stem cells. *Mol Biol Rep*, 2012; 39: 215-20.
29. ZHU C, et al. Clinical outcome of direct pulp capping with MTA or calcium hydroxide: a systematic review and meta-analysis. *Int J ClinExp Med*, 2015; 8(10): 17055.