



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
CURSO DE ODONTOLOGIA

WANESSA PEREIRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DO COMPLEXO DENTINO-PULPAR APÓS
CAPEAMENTO DIRETO EM ANIMAIS SOB USO DE BISFOSFONATOS:
PESQUISA CIENTÍFICA**

FORTALEZA

2025

WANEISSA PEREIRA DA SILVA

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DO COMPLEXO DENTINO-PULPAR APÓS
CAPEAMENTO DIRETO EM ANIMAIS SOB USO DE BISFOSFONATOS: PESQUISA
CIENTÍFICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Odontologia do
Centro Universitário Christus, como requisito
parcial para obtenção do título de bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Diana Araújo Cunha

FORTALEZA

2025

S586a

Silva, Wanessa Pereira da Silva.

Avaliação da resposta do complexo dentino-pulpar após capeamento direto em
Animais sob uso de bisfosfonatos: Pesquisa Científica / Wanessa Pereira da Silva Silva. - 2025.
34 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Christus - Unichristus, Curso de
Odontologia, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Diana Araújo Cunha.

1. Diphosphonates (DECs). 2. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw.
3. Dental Pulp Capping (DECs). I. Título.

CDD 617.601

WANESSA PEREIRA DA SILVA

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DO COMPLEXO DENTINO-PULPAR APÓS
CAPEAMENTO DIRETO EM ANIMAIS SOB USO DE BISFOSFONATOS: PESQUISA
CIENTÍFICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Odontologia do
Centro Universitário Christus, como requisito
parcial para obtenção do título de bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Diana Araújo Cunha

Aprovado em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Diana Araújo Cunha
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Pedro Henrique Acioly Guedes Peixoto Vieira
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Profa. Ms. Ana Carolina Luna de Carvalho
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

“Peça a Deus que abençoe os seus planos, e eles darão certo”

- Provérbios 16:3

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a **Deus** por sua infinita bondade e amor, por ter me concedido forças e saúde para enfrentar as dificuldades ao longo do caminho.

À minha mãe, **Francisca do Nascimento Pereira**, que é meu maior exemplo de amor, coragem e perseverança. Obrigada por ter feito do meu sonho, o seu também. Sou grata por ter sido pilar na minha formação como profissional e como pessoa.

À minha **família**, que torceu por mim, me apoiando e incentivando. Cada gesto e cada palavra fizeram a diferença.

À minha prima, **Cléa** que a tenho como irmã. Obrigada por todas as palavras de apoio e por ter sido um ombro amigo nas horas difíceis.

Ao **meu amado**, sou grata por estar comigo não apenas nos momentos de alegria, mas também nas dificuldades. Agradeço por ter sido meu porto seguro e sempre me desafiar a ser uma pessoa melhor.

Aos meus amigos de faculdade, que compartilharam comigo os dias corridos e de bastante aprendizado. Com vocês a caminhada se tornou mais leve. Em especial à minha amiga **Thais** que nos aproximamos no meio da graduação, sou grata por todo companheirismo, risadas e sua paciência em ouvir minhas adversidades.

Agradeço aos meus ex-alunos de monitoria, nos quais tornaram amigos. Saibam que vocês foram fundamentais para meu crescimento na graduação.

Sou grata à minha orientadora, **Prof^a. Dr^a Diana Araújo Cunha**. Obrigada por todo cuidado, atenção, repasse de conhecimento e desde nosso primeiro contato ter sido uma pessoa ímpar.

RESUMO

Os bisfosfonatos são compostos sintéticos amplamente utilizados por sua eficácia na inibição da reabsorção óssea, atuando por meio da indução de apoptose e inativação dos osteoclastos. Apesar de sua reconhecida ação terapêutica, esses fármacos podem provocar efeitos adversos, entre eles a osteonecrose dos maxilares, condição geralmente associada a procedimentos invasivos como extrações dentárias e tratamentos endodônticos. Nesse contexto, cresce o interesse por abordagens minimamente invasivas, como as terapias conservadoras da polpa dentária. O capeamento pulpar direto destaca-se como alternativa viável na preservação da vitalidade pulpar. Contudo, quando realizado em pacientes sob uso de bisfosfonatos, é essencial considerar o estado celular do tecido pulpar, uma vez que esses medicamentos podem comprometer os processos de reparo e regeneração. O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de modelo in vivo, a resposta inflamatória e reparadora da polpa e do periápice frente ao capeamento pulpar direto em animais previamente submetidos à administração sistêmica de bisfosfonato. Foram utilizados 36 molares inferiores de 18 ratos Wistar, distribuídos aleatoriamente de acordo com o material restaurador (MTA ou Cotosol) e o tipo de substância administrada (Ácido Zoledrônico a 0,20 mg/kg ou solução salina a 0,1 mL/kg). Os animais receberam quatro aplicações intravenosas da substância correspondente antes da execução do procedimento restaurador. Após o capeamento, os animais foram observados clinicamente, seguidos por eutanásia para análise histológica do tecido pulpar e das estruturas periapicais. A avaliação inicial das lâminas histológicas revelou ausência de dentina reparadora, necrose extensa e infiltrado inflamatório acentuado nos grupos tratados com Cotosol, independentemente da substância administrada. Por outro lado, os grupos nos quais foi utilizado o MTA demonstraram padrões variados, incluindo casos com necrose e inflamação intensa, mas também espécimes com resposta inflamatória leve e localizada, com deposição de tecido duro na região de exposição pulpar. Já os grupos tratados com MTA, mesmo na presença do bisfosfonato, não apresentaram alterações no periápice. Os resultados indicam que o MTA apresenta bom desempenho como agente de capeamento pulpar direto em condições experimentais que simulam o uso prévio de bisfosfonatos. Sua aplicação favoreceu respostas inflamatórias controladas e formação de tecido mineralizado, sem evidência de dano às estruturas periapicais. Dessa forma, o MTA pode representar uma estratégia promissora em terapias conservadoras da polpa dentária em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos.

Palavras-Chave: Bisfosfonatos. Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos. Capeamento pulpar direto.

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic compounds widely used for their effectiveness in inhibiting bone resorption by inducing apoptosis and suppressing osteoclast activity. Despite their well-documented therapeutic benefits, these drugs can lead to adverse effects, including bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, a condition often associated with invasive dental procedures such as tooth extractions and endodontic treatments. In this context, the demand for minimally invasive dental approaches has increased, with conservative pulp therapies gaining attention. Direct pulp capping emerges as a viable alternative for maintaining pulp vitality. However, when this procedure is performed in patients undergoing bisphosphonate therapy, it is essential to consider the cellular condition of the pulp tissue, as these medications may impair the tissue's reparative and regenerative capacity. This study aimed to evaluate, through an *in vivo* model, the inflammatory and reparative responses of the pulp and periapical tissues following direct pulp capping in animals previously treated with systemic bisphosphonate. A total of 36 lower molars from 18 Wistar rats were used, randomly allocated according to the restorative material applied (MTA or Cotosol) and the substance administered (Zoledronic Acid at 0.20 mg/kg or saline solution at 0.1 mL/kg). The animals received four intravenous applications of the assigned substance prior to the restorative procedure. Following pulp capping, the animals were monitored and subsequently euthanized for histological analysis of the pulp tissue and periapical region. Initial descriptive evaluation of the histological slides revealed absence of tertiary dentin formation, extensive pulp necrosis, and intense inflammatory cell infiltration in the groups treated with Cotosol, regardless of the administered substance. In contrast, the MTA groups showed variable responses, including some specimens with necrosis and significant inflammation, but also cases with mild and localized inflammatory infiltration near the pulp exposure area, accompanied by deposition of mineralized tissue. Additionally, periapical changes were observed only in the group treated with Cotosol combined with Zoledronic Acid. The MTA groups, even when associated with bisphosphonate administration, did not exhibit alterations in the periapical region. The results suggest that MTA performs well as a direct pulp capping material in experimental conditions simulating prior bisphosphonate exposure. Its use was associated with controlled inflammatory responses, mineralized tissue deposition, and no damage to periapical structures. Therefore, MTA may represent a promising strategy for vital pulp therapy in patients undergoing bisphosphonate treatment.

Keywords: Diphosphonates. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Dental Pulp Capping.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 23

Figura 2 23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1..... 16

Tabela 2..... 20

Tabela 3..... 21

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
4. MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1 Delineamento do estudo	15
4.2 Ambiente de estudo	16
4.3 Tamanho da amostra.....	16
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	16
4.5 Randomização e ocultação de alocação.....	16
4.6 Cegamento.....	17
4.7 Procedimentos experimentais	17
4.8 Alocação dos animais	19
4.9 Eutanásia.....	19
4.10 Avaliação histológica.....	19
5. RESULTADOS	21
6. DISCUSSÃO	24
7. CONCLUSÃO.....	28
8. REFERÊNCIAS.....	29
9. ANEXOS	33

1. INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são compostos estáveis estruturalmente semelhantes ao pirofosfato, amplamente utilizados no manejo de doenças que afetam o metabolismo ósseo. A osteonecrose dos maxilares é apontada como uma possível complicação adversa decorrente da terapia com bisfosfonatos (ALRAHABI et al., 2018). Esses medicamentos são classificados em duas categorias principais: os não nitrogenados, pertencentes à primeira geração, e os nitrogenados, incluídos na segunda e terceira gerações (DE FREITAS et al., 2016).

A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é caracterizada pela exposição óssea persistente ou pela presença de osso acessível por meio de fistulas intraorais ou extraorais (DE FREITAS et al., 2016). Entretanto, diante da necessidade de exodontias, a intervenção pode ser adiada caso seja possível realizar um tratamento endodôntico eficaz, o que pode reduzir a incidência de osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos (ALRAHABI et al., 2018).

A terapia pulpar vital (TPV) tem ganhado destaque como uma alternativa conservadora na preservação do tecido pulpar, especialmente quando a estrutura e a viabilidade da polpa dentária podem ser mantidas. Entre os procedimentos empregados, destacam-se o capeamento pulpar direto (CPD), o capeamento pulpar indireto e a pulpotomia, cada um indicado conforme as necessidades clínicas específicas e os benefícios esperados (WELLS C, et al., 2019). O CPD consiste na cobertura direta da polpa exposta com um material biocompatível, com o objetivo de estimular a formação de dentina terciária e promover a reparação tecidual (ZHU et al., 2015).

O agregado de trióxido mineral (MTA) é amplamente reconhecido como um material bioativo, sendo aplicado na prática clínica odontológica por sua capacidade de induzir a regeneração de tecidos mineralizados (TOMSON PL, et al., 2017). Quando colocado diretamente sobre a polpa, o MTA libera íons cálcio e hidroxila, criando um ambiente favorável à adesão e proliferação celular (HORSOPHONPHONG S, et al., 2020; PAULA A, et al., 2019).

O sucesso clínico do capeamento pulpar direto está também relacionado a fatores como a idade do paciente, o estado periodontal e o tipo de exposição pulpar. Além disso, a ausência ou presença de contaminação microbiana é um aspecto essencial a ser considerado no prognóstico do procedimento (WATERHOUSE PJ e TEIXEIRA RM, 2002).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo desse trabalho foi avaliar a resposta pulpar e periapical, além da capacidade de reparo, frente a procedimentos de capeamento pulpar direto em animais submetidos a tratamento farmacológico prévio com bisfosfonato através de ensaios *in vivo*.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar microscopicamente a presença e qualidade da formação da dentina sob a injúria pulpar dos grupos submetidos a tratamento prévio com bisfosfonato após capeamento pulpar com MTA (padrão-ouro comercial) e cotosol (controle comercial negativo);

Avaliar microscopicamente a presença de padrão inflamatório e/ou necrose no terço coronal ou mais da polpa dos grupos submetidos a tratamento prévio com bisfosfonato após capeamento pulpar com os diferentes materiais;

Avaliar microscopicamente o periápice dos grupos submetidos a tratamento prévio com bisfosfonato após capeamento pulpar com os diferentes materiais.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

Os bisfosfonatos (BF) são compostos químicos sintéticos análogos ao pirofosfato, com alta afinidade pela hidroxiapatita presente no tecido ósseo (DE FREITAS et al., 2016). Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da reabsorção óssea, por meio da indução de apoptose e da inibição da ativação dos osteoclastos (FLIEFEL et al., 2015). Essa característica os torna úteis no tratamento de distúrbios fisiológicos associados ao desequilíbrio na remodelação óssea decorrente de reabsorção aumentada, como ocorre na osteoporose, na doença de Paget, no mieloma múltiplo e em metástases ósseas oriundas de neoplasias prostáticas, pulmonares ou mamárias (DE FREITAS et al., 2016).

Apesar da eficácia clínica já estabelecida dos BF, seu uso está associado a efeitos adversos importantes, sendo a osteonecrose dos maxilares relacionada ao bisfosfonato (OMB) uma das principais complicações (FLIEFEL et al., 2015). A OMB é, em geral, uma condição silenciosa que pode ser desencadeada por fatores locais, como infecções bucais, traumas ou intervenções invasivas — com destaque para procedimentos cirúrgicos, como a exodontia (FLIEFEL et al., 2015; ALRAHABI et al., 2018).

Entretanto, em pacientes em uso de BF, a extração dentária pode, em alguns casos, ser postergada ou mesmo evitada com a realização exitosa da terapia endodôntica, reduzindo o risco de desenvolvimento da OMB. Ainda assim, é importante considerar que lesões nos tecidos moles decorrentes da instrumentação endodôntica podem também atuar como fator desencadeante da OMB (ALRAHABI et al., 2018).

Nesse cenário, e alinhado ao princípio da odontologia minimamente invasiva, que busca preservar o complexo dentino-pulpar (ROSA et al., 2016), a terapia pulpar vital (TPV) surge como uma abordagem conservadora viável ao tratamento endodôntico tradicional. A TPV visa tratar dentes com comprometimento pulpar sem a remoção total do tecido vital, mantendo sua funcionalidade. As técnicas incluem capeamento pulpar direto, indireto e pulpotomia (WELLS et al., 2019).

O capeamento pulpar direto (CPD) consiste na aplicação de um material biocompatível sobre a polpa exposta, com o intuito de estimular a formação de dentina terciária e promover a cicatrização, preservando o tecido remanescente (ZHU et al., 2015). Para alcançar esse resultado, são utilizados materiais específicos, como os cimentos à base de agregado trióxido mineral (MTA), que apresentam propriedades bioativas favoráveis à regeneração. Eles estimulam a liberação de hidróxido de cálcio, promovem adesão e proliferação celular, criam um ambiente antibacteriano, modulam citocinas inflamatórias e induzem diferenciação celular,

favorecendo a neoformação de tecido mineralizado (PAULA et al., 2019).

O sucesso do CPD, no entanto, depende de fatores como idade do paciente, saúde periodontal, extensão e natureza da exposição pulpar, além da presença de contaminação microbiológica (WATERHOUSE et al., 2002).

Adicionalmente, quando o CPD é indicado para pacientes em tratamento com BF, é fundamental considerar o impacto celular e imunológico desses fármacos sobre a polpa dentária. De Barros Silva et al. (2017) relataram alterações no perfil imunológico de células pulpares submetidas ao uso de BF, com aumento de macrófagos e expressão de marcadores pró-inflamatórios. Tais fatores podem influenciar negativamente o prognóstico clínico, agravando sintomas de pulpíte mediados por citocinas inflamatórias (PEZELJ-RIBARIC et al., 2002; DE BARROS SILVA et al., 2017).

Assim, diante do uso disseminado dos BF no tratamento de diversas enfermidades sistêmicas e da necessidade de procedimentos odontológicos mais conservadores que minimizem os riscos de OMB, torna-se relevante investigar a influência desses fármacos no sucesso clínico do CPD.

Com base nesse contexto, o presente estudo propôs-se a avaliar a eficácia do CPD em dentes de ratos submetidos previamente ao uso de bisfosfonatos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Todos os procedimentos experimentais envolvendo animais foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da instituição (protocolo CEUA: 022/21) e conduzidos em conformidade com as diretrizes estabelecidas para o bem-estar animal (Anexo A). A metodologia foi descrita com base nas recomendações das diretrizes ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), destinadas à padronização de estudos com modelos animais (KILKENNY et al., 2011).

Este trabalho consistiu em um estudo experimental comparativo com delineamento de boca dividida, realizado em ratos Wistar. Os animais foram distribuídos em quatro grupos experimentais, que variaram conforme o tipo de material aplicado sobre a polpa exposta e a substância administrada por via intravenosa. Foram utilizados 36 primeiros molares superiores de 18 ratos Wistar machos, organizados para comparar os seguintes grupos: (1) tratamento com MTA, considerado padrão ouro comercial (Angelus, Londrina, PR, Brasil), e (2) controle negativo com material obturador temporário de natureza inerte (Cotosol, Joinville, SC, Brasil),

ambos combinados à administração intravenosa de solução salina; e os grupos experimentais (3) tratamento com MTA (Angelus, Londrina, PR, Brasil) e (4) controle negativo com Cotosol (Joinville, SC, Brasil), ambos associados à infusão de Ácido Zoledrônico (AZ), um bisfosfonato de uso clínico (Tabela 1). Após um período experimental de quatro semanas, os animais foram submetidos à eutanásia para análise subsequente.

Tabela 1 – Divisão dos grupos

1	MTA + Solução Salina
2	Cotosol + Solução Salina
3	MTA + Ácido Zoledrônico
4	Cotosol + Ácido Zoledrônico

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 Ambiente de estudo

Este estudo foi conduzido no Biotério do Centro Universitário Christus, localizado em Fortaleza, Ceará, Brasil. O processamento histológico das amostras foi realizado no Laboratório de Patologia da própria instituição.

4.3 Tamanho da amostra

Para a definição do tamanho amostral, foi utilizado como referência o estudo de Tziafa et al. (2014), que avaliou 84 primeiros molares superiores direitos de 84 ratos Wistar machos. Com base nesses dados, estimou-se a necessidade de incluir 9 animais por grupo experimental, a fim de garantir um poder estatístico de 90% e um nível de confiança de 95% para detectar diferenças no comportamento biológico após o capeamento pulpar direto (CPD) com material biocompatível. O cálculo foi realizado utilizando o método de Fleiss com correção para continuidade.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) machos ($n = 18$), adultos jovens, saudáveis, com peso entre 180 e 220 g, e que apresentavam todos os primeiros molares superiores íntegros, sem lesões de cárie ou fraturas. Foram excluídos da amostra animais que apresentassem qualquer sinal de doença sistêmica, ferimentos, infecções, fraturas, lesões cariosas ou comprometimento periodontal. Todos os espécimes foram obtidos do Biotério do Centro Universitário Christus.

4.5 Randomização e ocultação de alocação

A seleção dos animais foi realizada de forma aleatória por meio do comando random do Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA). Após a randomização, os animais foram

identificados individualmente, e a disposição das gaiolas no Biotério foi organizada conforme planejamento prévio.

4.6 Cegamento

A alocação dos animais nos diferentes grupos experimentais foi conhecida apenas por um dos pesquisadores. Os demais membros da equipe permaneceram cegos quanto à distribuição dos grupos ao longo de todas as etapas do experimento.

4.7 Procedimentos experimentais

Imediatamente após a indução anestésica, realizada com administração intraperitoneal de uma solução contendo 20 mg/kg de xilazina e 80 mg/kg de cetamina, os animais ($n = 18$) receberam três infusões intravenosas semanais consecutivas por acesso peniano, com 0,1 mL/kg de solução salina ($n = 9$) ou 0,20 mg/kg de Ácido Zoledrônico (Eurofarma, São Paulo, SP, Brasil) ($n = 9$), seguidas de uma quarta dose administrada três semanas após a terceira aplicação, conforme protocolo descrito por De Barros Silva et al. (2015). Dessa forma, foram planejadas quatro infusões ao longo do período experimental total de 70 dias.

As três primeiras administrações ocorreram nos dias 0, 7 e 14. No dia 42, ou seja, três semanas após a última infusão inicial, todos os animais ($n = 18$) foram submetidos ao procedimento de capeamento pulpar direto, conforme protocolo previamente descrito por Liu et al. (2015).

Inicialmente, os dentes dos animais foram higienizados e desinfetados utilizando algodão embebido em etanol a 75%, sendo todos os instrumentais previamente esterilizados em autoclave. A anestesia foi realizada por via intraperitoneal, com a administração de uma solução contendo 20 mg/kg de xilazina e 80 mg/kg de cetamina. O isolamento relativo da área operatória foi obtido com o uso de bolinhas de algodão estéreis, em conjunto com aspiração contínua por sugador cirúrgico. O procedimento foi conduzido sob magnificação de 4,5× por meio de microscópio odontológico, e os animais foram monitorados continuamente por um auxiliar, com o objetivo de evitar contaminações do campo operatório. O capeamento pulpar direto (CPD) foi realizado nos primeiros molares superiores utilizando uma ponta diamantada esférica FG 1/4 (KG Sorensen, São Paulo, Brasil) acoplada a uma peça de mão de baixa rotação (Kavo, Santa Catarina, Brasil), posicionada no centro da superfície oclusal, ao longo do eixo longitudinal do dente. A exposição pulpar foi obtida com uma lima endodôntica estéril nº 15 (aço inoxidável; Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça), e a hemostasia foi alcançada com cones de papel absorvente estéreis.

Nos grupos MTA + Solução Salina e MTA + Ácido Zoledrônico, foi aplicado MTA (Angelus, Londrina, PR, Brasil), previamente manipulado com água estéril, diretamente sobre a polpa exposta. Nos grupos Cotosol + Solução Salina e Cotosol + Ácido Zoledrônico, utilizou-se Cotosol (Joinville, SC, Brasil), também conforme as orientações do fabricante. Em seguida, as cavidades foram seladas com sistema adesivo Single Bond Universal (3M ESPE), seguido da aplicação de resina composta (Z350XT – 3M ESPE) e fotopolimerização, conforme descrito por Song et al. (2017). As cúspides dos dentes antagonistas foram desgastadas para reduzir a carga oclusal sobre os dentes tratados. Após os procedimentos, os animais foram transferidos de volta às suas gaiolas individuais para recuperação anestésica. Um médico-veterinário foi responsável pela monitorização pós-operatória, observando sinais clínicos de dor, alterações no comportamento, como esfregar ou coçar determinada área, distúrbios no sono, apatia, e redução no consumo de água e alimentos. No sétimo dia após o CPD (dia 49 do protocolo), foi administrada uma última dose de solução salina ou de Ácido Zoledrônico, conforme o grupo experimental ao qual o animal pertencia.

4.8 Alocação dos animais

Os animais ($n = 3$ por gaiola) foram alojados em gaiolas de polipropileno ($49 \times 34 \times 16$ cm) e mantidos em sala com temperatura controlada entre 22°C e 24°C , sob ciclo de luz/escuro de 12 horas. Água filtrada e ração foram disponibilizadas ad libitum.

4.9 Eutanásia

Quatro semanas após a realização do procedimento cirúrgico (dia 70), os animais foram anestesiados por via intraperitoneal e submetidos à eutanásia. Esse intervalo foi estabelecido com o objetivo de permitir uma avaliação adequada da resposta pulpar ao tratamento. Durante todo o protocolo experimental, os animais mantiveram boas condições de saúde. A eutanásia foi realizada por meio de superdosagem do agente anestésico.

4.10 Avaliação histológica

As hemimaxilas foram removidas cirurgicamente, devidamente identificadas e armazenadas em solução de formol neutro a 10% por um período de 24 horas. Em seguida, as amostras foram submetidas à desmineralização em solução de EDTA a 10% durante 30 dias. Após o processo de descalcificação, os espécimes dentários foram incluídos em parafina, seccionados em cortes seriais no sentido mesiodistal com espessura de $4\ \mu\text{m}$ e corados com hematoxilina e eosina.

A análise histológica foi conduzida por um observador experiente e calibrado, sem conhecimento prévio da alocação dos grupos experimentais. A avaliação cega considerou os seguintes parâmetros: presença e intensidade da resposta inflamatória, qualidade da formação da ponte dentinária (LONG et al., 2017), presença de tecido mineralizado (LIN et al., 2017) e organização do tecido pulpar remanescente (KLEIN-JUNIOR et al., 2019), conforme sistema de escores descrito na Tabela 2. Foram examinados cortes seriados de cada dente, sendo registrado o maior grau de inflamação observado por espécime.

Tabela 2 - Critérios utilizados para análise histológica da formação de dentina e organização do tecido pulpar.

Escore	Qualidade da Formação de Dentina	Formação de Tecido Duro	Organização do Tecido Pulpar
1	Padrão regular de túbulos	Denso: deposição de tecido duro como ponte de dentina completa e contínua	Normal: Morfologia do tecido normal ou quase normal
2	Padrão irregular de	Moderado: formação de	Leve: Desorganização

	túbulos	tecido duro como ponte dentinária incompleta e descontínua	da camada de odontoblastos, mas a parte profunda da polpa é normal
3	Sem túbulos presentes	Sem deposição de tecido duro	Moderado: Perda da morfologia geral do tecido
4	-	-	Grave: Necrose no terço coronal ou mais da polpa

Fonte: Adaptado de Long et al., 2017; Lin et al., 2017; Klein-Junior et al., 2019.

5. RESULTADOS

Na análise histológica, o grupo tratado com Ácido Zoledrônico associado ao MTA (ZA + MTA) apresentou resultados superiores em diversos parâmetros avaliados. Esse grupo obteve a maior frequência (44,5%) na categoria “leve: células inflamatórias restritas à região adjacente à ponte dentinária ou à área de exposição pulpar, atingindo até um terço do tecido pulpar do canal radicular” ($p = 0,033$).

Em relação à presença de alterações periapicais, o grupo ZA + MTA também demonstrou a maior proporção de casos classificados como “ausente” (88,9%) segundo os escores de periapicopatologia ($p = 0,034$). Quanto à formação da ponte dentinária, foi observada uma frequência elevada (55,6%) na categoria “leve: formação pontual de ponte dentinária em menos de 50% dos locais de exposição” ($p = 0,01$). Na avaliação da organização do tecido pulpar, 33,3% dos espécimes desse grupo foram classificados na categoria “nenhuma: morfologia normal ou quase normal do tecido pulpar” ($p = 0,024$). Além disso, o grupo ZA + MTA apresentou a menor ocorrência de calcificação distrófica entre todos os grupos analisados (37,5%) ($p = 0,032$).

Tabela 3 - 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 poucas células inflamatórias	0	0	0	11,1*	0,033
Leve: células inflamatórias próximas à ponte de dentina ou área de exposição pulpar/atingindo até um terço do tecido pulpar do canal radicular	0	14,3	0	44,5*	
Moderada: células inflamatórias na polpa coronária/atingindo até dois terços do tecido pulpar do canal radicular	0	0	0	22,2*	
Grave: toda a polpa coronária/mais de dois terços do tecido pulpar do canal radicular 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	0,01
Leve: formação dispersa de ponte de dentina em menos de 50% dos locais de exposição	0	14,3	0	55,6*	
Desorganização do tecido pulpar					
Morfologia normal ou quase normal do tecido (nenhuma)	0	0	0	33,3*	0,024
Desorganização da camada de odontoblastos, parte profunda da polpa normal (leve)	0	16,7	0	22,2	
Perda da morfologia geral do tecido (moderada)	40	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	37,5*	

A análise morfológica da resposta inflamatória celular revelou que os grupos MTA + Solução Salina (Figura 1A) e MTA + Ácido Zoledrônico (Figura 1B) apresentaram espécimes com necrose pulpar significativa associada a infiltrado inflamatório. Em alguns casos, as células inflamatórias encontravam-se restritas à região adjacente à exposição pulpar, estendendo-se até aproximadamente um terço do tecido pulpar radicular.

Em contraste, os grupos Cotosol + Solução Salina (Figura 1C) e Cotosol + Ácido Zoledrônico (Figura 1D) demonstraram infiltrado inflamatório intenso e necrose extensa distribuída por toda a polpa, incluindo a área de exposição e a câmara pulpar.

A formação de dentina terciária foi ausente nos grupos tratados com Cotosol. Já nos grupos que receberam MTA, observou-se a presença de tecido duro depositado de forma irregular, com estrutura tubular disforme. Em relação à área de necrose, os grupos MTA e MTA + Ácido Zoledrônico apresentaram as menores proporções de tecido necrótico na polpa dentária, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 2).

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

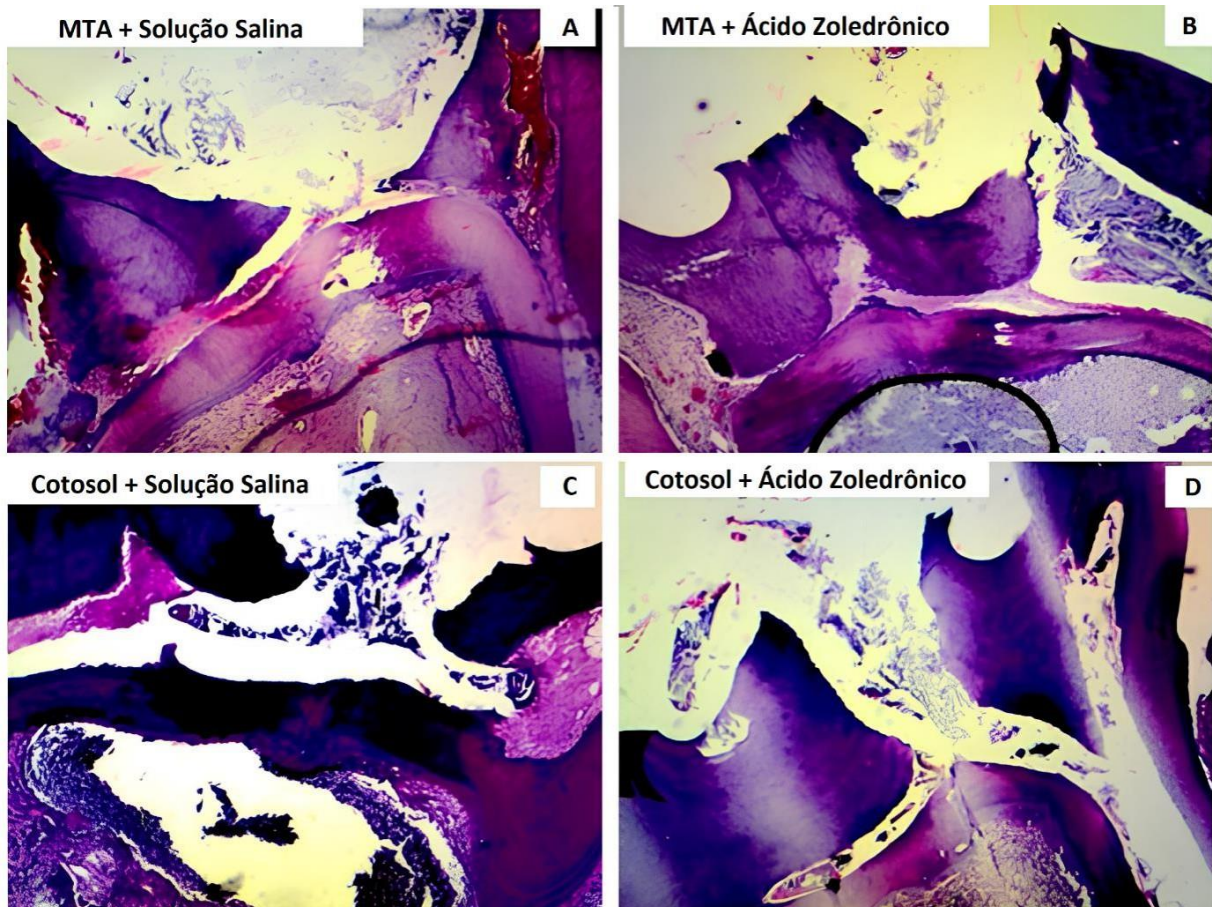
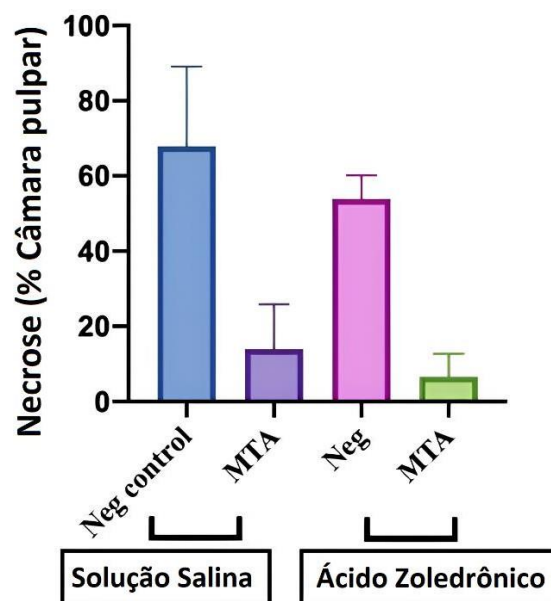


Figura 2 – Gráfico percentual de necrose presente na câmara pulpar dos dentes dos animais.



6. DISCUSSÃO

Uma revisão sistemática recente demonstrou que a incidência de osteonecrose dos maxilares (OMB) em pacientes oncológicos submetidos à infusão de Ácido Zoledrônico varia entre 0,4% e 2,3% (LIMONES et al., 2020). Embora a ocorrência seja relativamente baixa, sendo considerada uma condição rara, seus efeitos na saúde são potencialmente graves (KAWAHARA et al., 2021). As manifestações clínicas incluem dor, edema, ulceração de tecidos moles, supuração, formação de fístulas, abscessos e, em casos mais severos, envolvimento do nervo alveolar inferior (OTTO et al., 2013).

Estudos indicam que cerca de 67% dos casos de OMB estão associados a um fator desencadeante, sendo as extrações dentárias o evento mais frequentemente relacionado (PELAZ et al., 2015; FILLEUL et al., 2010). No entanto, outras intervenções, como colocação de implantes, traumas protéticos, procedimentos periodontais e endodônticos, também têm sido implicadas, embora com menor frequência (PELAZ et al., 2015; FILLEUL et al., 2010; KUROSHIMA et al., 2019; OTTO et al., 2013). Diante desse cenário, o presente estudo propôs uma abordagem terapêutica conservadora para o manejo de injúrias pulpares em animais previamente tratados com bisfosfonatos, considerando o risco de OMB associado a procedimentos odontológicos invasivos nesses indivíduos.

A técnica de capeamento pulpar direto (CPD), aqui investigada, tem como objetivo favorecer a cicatrização do tecido pulpar lesado, promovendo a formação de barreiras mineralizadas por meio da aplicação de materiais bioativos (NIE et al., 2021). O Agregado de Trióxido Mineral (MTA) é amplamente recomendado na literatura como material de escolha para o CPD, devido à sua elevada biocompatibilidade, propriedades indutivas e condutivas na formação de tecidos duros e ação antimicrobiana (HANNA et al., 2020). Apesar dos elevados índices de sucesso clínico associados ao MTA (CUSHLEY et al., 2021; BRIZUELA et al., 2017), há escassez de dados sobre sua performance em tecidos pulpares expostos previamente à ação dos bisfosfonatos.

Em nível celular, os bisfosfonatos demonstram influenciar o microambiente pulpar, alterando o perfil imunológico de células derivadas da polpa (SILVA et al., 2017; SILVA et al., 2019), além de exercerem efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos sobre células-tronco residentes (POURGONOBADI et al., 2017). O estudo clássico de Cvikl et al. (2010) já havia evidenciado que concentrações micromolares de bisfosfonatos reduzem a atividade de células-tronco pulpares, resultando em aumento de apoptose e necrose celular.

Adicionalmente, a literatura sugere que os bisfosfonatos podem comprometer a

capacidade de regeneração do complexo dentino-pulpar. Estudos em culturas de células semelhantes a odontoblastos demonstraram inibição dose-dependente da expressão de colágeno tipo I (Col-I) e da fosfatase alcalina (ALP) — biomarcadores essenciais para a matriz dentinária reacional e sua subsequente mineralização (BASSO et al., 2013; BUTLER et al., 2003; ARANA-CHÁVEZ et al., 2004).

Embora a literatura aponte que a interação dos bisfosfonatos com o tecido pulpar possa induzir efeitos citotóxicos significativos, como comprometimento da viabilidade celular (CVIKL et al., 2011; POURGONOBADI et al., 2017), modulação negativa do perfil imunológico (SILVA et al., 2017) e redução da capacidade de reparo tecidual (BASSO et al., 2013), os resultados do presente estudo demonstraram que tais alterações, em nível celular, não impediram a formação de tecido mineralizado nos espécimes tratados com MTA, mesmo quando previamente submetidos à administração de Ácido Zoledrônico (grupo MTA + Ácido Zoledrônico). Além disso, a resposta inflamatória observada nesses grupos mostrou-se compatível com o processo de reparo e considerada adequada ao tipo de procedimento realizado.

Essa observação pode ser justificada pelo fato de que o Ácido Zoledrônico, em concentrações séricas terapêuticas, não exerce toxicidade direta sobre as células da polpa dentária, corroborando com estudos anteriores que indicam sua limitada interferência sobre a viabilidade celular pulpar (CVIKL et al., 2011). Esses achados sustentam os resultados observados neste estudo quanto à preservação da atividade regenerativa do complexo dentino-pulpar.

Em contrapartida, a ausência de intervenção adequada frente à injúria pulpar, quando associada à exposição ao bisfosfonato, como observado no grupo Cotosol + Ácido Zoledrônico, resultou em complicações periapicais evidentes — fenômeno que não foi verificado no grupo tratado com MTA. Esses dados indicam que a combinação entre lesão pulpar não tratada e terapia com bisfosfonato pode favorecer a formação de lesões periapicais. Estudos anteriores demonstraram aumento significativo de macrófagos na polpa de animais tratados com Ácido Zoledrônico, os quais podem migrar em direção à região apical e participar do desenvolvimento dessas lesões (LIU et al., 2014; RUNGVECHVUTTIVITTAYA et al., 1998).

Esses achados reforçam que a intervenção tardia em dentes com potencial de preservação pulpar, por meio do capeamento direto, pode resultar em alterações periapicais irreversíveis, eliminando a possibilidade de aplicar terapias conservadoras e exigindo tratamentos mais invasivos, como o tratamento endodôntico. Este, por sua vez, tem sido associado a um aumento de até 5,5 vezes no risco de desenvolvimento de osteonecrose dos

maxilares em pacientes em uso de bisfosfonatos (BARASCH et al., 2011). Relatos na literatura também descrevem possíveis correlações entre OMB e complicações pulpare ou periapicais não tratadas adequadamente (KATZ, 2005; WIGLER et al., 2013).

Portanto, destaca-se a importância do diagnóstico precoce e do tratamento imediato de lesões pulpare em pacientes sob terapia com bisfosfonatos, considerando-se os possíveis agravamentos e o risco aumentado de osteonecrose frente à ausência de intervenção adequada.

Dessa maneira, embora o tecido pulpar de pacientes submetidos à terapia com Ácido Zoledrônico esteja potencialmente exposto a condições adversas, os resultados deste estudo indicam que tais fatores não foram suficientes para impedir a formação de tecido mineralizado após o capeamento pulpar direto (CPD), desde que realizado com material adequado. Além disso, não se observou exacerbação prejudicial da resposta inflamatória celular, o que sugere que o uso prévio de bisfosfonato pode não comprometer o prognóstico clínico do CPD. Esse achado está em consonância com dados da literatura referentes ao tratamento endodôntico, em que não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de sucesso entre pacientes que faziam ou não uso de bisfosfonatos (ZAMPARINI et al., 2021; HSIAO et al., 2009).

Embora o presente estudo tenha utilizado um modelo animal com ratos, reconhece-se a necessidade de validação clínica por meio de estudos in vivo em humanos. Ainda assim, houve cautela quanto às limitações interespecíes, considerando-se que a formação de dentina reparadora em molares de ratos ocorre, assim como em humanos, por meio da diferenciação de células odontoblásticas (D'SOUZA et al., 1995; DE OLIVEIRA et al., 2017).

Do ponto de vista epidemiológico, é bem estabelecido que a maior incidência de osteonecrose dos maxilares está associada à administração intravenosa de bisfosfonatos, especialmente em tratamentos de doenças malignas com Ácido Zoledrônico (FILLEUL et al., 2010). Esse perfil foi reproduzido no modelo experimental deste estudo. No entanto, cabe destacar que há uma tendência crescente no relato de casos de OMB associados à via oral, principalmente em tratamentos prolongados para osteoporose. A administração contínua da medicação por mais de três anos tem sido associada a um risco cumulativo, mesmo em doses menores (OTTO et al., 2013; BAGAN et al., 2012; PELAZ et al., 2015).

Nesse contexto, projeta-se um aumento na população de pacientes potencialmente expostos à OMB e que necessitarão de intervenções odontológicas, incluindo procedimentos invasivos. Assim, torna-se relevante a busca por alternativas terapêuticas menos agressivas, como o CPD, que reduzam o risco de desencadeamento da osteonecrose. Os achados do presente estudo reforçam essa possibilidade, sugerindo que estratégias conservadoras podem

ser eficazes mesmo em contextos de exposição prévia aos bisfosfonatos, o que amplia sua relevância clínica para uma parcela crescente da população.

Devido à complexidade e aos mecanismos ainda não totalmente elucidados que envolvem o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (OMB), as estratégias terapêuticas disponíveis para essa condição permanecem indefinidas (KUROSHIMA et al., 2019). A literatura atual reforça que a prevenção continua sendo a abordagem mais eficaz, sendo recomendadas medidas como manutenção rigorosa da higiene bucal e realização de procedimentos invasivos antes do início da terapia com bisfosfonatos (FILLEUL et al., 2010).

Considerando as advertências sobre a necessidade de cautela na condução de tratamentos odontológicos em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos (KUROSHIMA et al., 2019), reforça-se a importância da adoção de abordagens clínicas conservadoras, como a proposta neste estudo, com o objetivo de minimizar — e até mesmo prevenir — a ocorrência de OMB em pacientes que necessitam de intervenções odontológicas após o início da terapia medicamentosa.

Apesar das limitações inerentes ao modelo experimental utilizado, os achados deste estudo oferecem uma nova perspectiva para o manejo odontológico de pacientes previamente expostos aos bisfosfonatos, apontando o capeamento pulpar direto como uma alternativa promissora e menos invasiva. No entanto, torna-se imprescindível a realização de novas pesquisas em modelos animais, além de ensaios clínicos randomizados, para que se possa validar os resultados obtidos e estabelecer protocolos clínicos seguros e eficazes para essa população.

7. CONCLUSÃO

Os achados obtidos neste estudo, conduzido sob condições experimentais controladas, indicaram que o uso do MTA como material de capeamento pulpar direto em animais previamente submetidos à terapia com bisfosfonatos resultou em respostas inflamatórias favoráveis, formação de tecido mineralizado e ausência de alterações periapicais. Esses resultados sugerem que o MTA pode representar uma estratégia promissora para a manutenção da vitalidade pulpar em contextos clínicos complexos.

No entanto, é fundamental ressaltar que ensaios clínicos randomizados adicionais são necessários para aprofundar a compreensão do comportamento do tecido pulpar lesionado em pacientes humanos sob terapia com bisfosfonatos, visando à validação e eventual aplicação clínica segura dessa abordagem terapêutica.

8. REFERÊNCIAS

- ALRAHABI, M. K.; GHABBANI, H. M. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. **Saudi medical journal**, v. 39, n. 3, p. 232, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5893910>. Acesso em: 10 maio 2025.
- ARANA-CHAVEZ, V. E.; MASSA, L. F. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 36, n. 8, p. 1367-1373, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.01.006> (via Repositório USP). Acesso em: 10 maio 2025.
- BAGAN, J. V. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. **Oral oncology**, v. 48, n. 8, p. 753-757, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22401869>. Acesso em: 10 maio 2025.
- BARASCH, A. *et al.* Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. **Journal of dental research**, v. 90, n. 4, p. 439-444, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21317246>. Acesso em: 10 maio 2025.
- BASSO, F. G. *et al.* Effects of zoledronic acid on odontoblast-like cells. **Archives of oral biology**, v. 58, n. 5, p. 467-473, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092609>. Acesso em: 10 maio 2025.
- 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. **Journal of endodontics**, v. 43, n. 11, p. 1776-1780, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28917577>. Acesso em: 10 maio 2025.
- BUTLER, W. T. *et al.* The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins. **International Journal of Developmental Biology**, v. 39, n. 1, p. 169-179, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7626404>. Acesso em: 10 maio 2025.
- COXON, F. P. *et al.* Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. **Bone**, v. 42, n. 5, p. 848-860, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325866>. Acesso em: 10 maio 2025.
- CUSHLEY, S. *et al.* Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. **International endodontic journal**, v. 54, n. 4, p. 556-571, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222178>. Acesso em: 10 maio 2025.
- CVIKL, B. *et al.* The response of dental pulp-derived cells to zoledronate depends on the experimental model. **International Endodontic Journal**, v. 44, n. 1, p. 33-40, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950781>. Acesso em: 11 maio 2025.
- DE BARROS SILVA, P. G. *et al.* Immune cell profile of dental pulp tissue treated with zoledronic acid. **International endodontic journal**, v. 50, n. 11, p. 1067-1076, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740546>. Acesso em: 11 maio 2025.

DE BARROS SILVA, P. G. *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 surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 128, n. 2, p. 139-145, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245607>. Acesso em: 11 maio 2025.

DE BARROS SILVA, P. G. *et al.* Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 9, p. 1237-1245, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26105943>. Acesso em: 11 maio 2025.

DE-FREITAS, N. R. *et al.* Bisphosphonate treatment and dental implants: a systematic review. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 21, n. 5, p. e644, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475681>. Acesso em: 11 maio 2025.

D'SOUZA, R. N. *et al.* Characterization of cellular responses involved in reparative dentinogenesis in rat molars. **Journal of dental research**, v. 74, n. 2, p. 702-709, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7722069>. Acesso em: 11 maio 2025.

DE OLIVEIRA, L. *et al.* Could the application of bioactive molecules improve vital pulp therapy success? A systematic review. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 105, n. 3, p. 941-956, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.a.35968>. Acesso em: 11 maio 2025.

FILLEUL, O.; CROMPOT, E.; SAUSSEZ, S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 136, n. 8, p. 1117-1124, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20509203>. Acesso em: 24 jun. 2025.

FLIEFEL, R. *et al.* Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 5, p. 568-585, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687212>. Acesso em: 11 maio 2025.

HANNA, S. N.; ALFAYATE, R. P.; PRICHARD, J. Vital pulp therapy an insight over the available literature and future expectations. **European endodontic journal**, v. 5, n. 1, p. 46, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025212>. Acesso em: 11 maio 2025.

HSIAO, A.; GLICKMAN, G.; HE, J. A retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 11, p. 1525-1528, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19883819>. Acesso em: 11 maio 2025.

JUNG, J. *et al.* Effects of an oral bisphosphonate and three intravenous bisphosphonates on several cell types in vitro. **Clinical oral investigations**, v. 22, n. 7, p. 2527-2534, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573379>. Acesso em: 11 maio 2025.

KATZ, H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. **Journal of endodontics**, v. 31, n. 11, p. 831-834, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249730>. Acesso em: 11 maio 2025.

KAWAHARA, M.; KUROSHIMA, S.; SAWASE, T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987769>. Acesso em: 11 maio 2025.

KILKENNY, C. *et al.* Animal research: reporting in vivo experiments—the ARRIVE guidelines. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 31, n. 4, p. 991-993, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206507>. Acesso em: 11 maio 2025.

KUROSHIMA, S.; SASAKI, M.; SAWASE, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. **Journal of oral biosciences**, v. 61, n. 2, p. 99-104, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109863>. Acesso em: 11 maio 2025.

KLEIN-JÚNIOR, C. A. *et al.* Development and evaluation of calcium hydroxide-coated, pericardium-based biomembranes for direct pulp capping. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 10, n. 1, p. e12380, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30525301>. Acesso em: 11 maio 2025.

LIMONES, A. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. **Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal**, v. 25, n. 3, p. e326, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271321>. Acesso em: 11 maio 2025.

LIU, L. *et al.* The expression of MCP-1 and CCR2 in induced rats periapical lesions. **Archives of oral biology**, v. 59, n. 5, p. 492-499, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24631631>. Acesso em: 11 maio 2025.

LIU, S.; WANG, S.; DONG, Y. Evaluation of a bioceramic as a pulp capping agent in vitro and in vivo. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 5, p. 652-657, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770035>. Acesso em: 15 abr. 2025.

LIN, H. P. *et al.* Controlled release of lovastatin from poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for direct pulp capping in rat teeth. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 5473, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138870>. Acesso em: 15 abr. 2025.

LONG, Yunzi *et al.* Evaluation of pulp response to novel bioactive glass pulp capping materials. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 10, p. 1647-1650, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846708>. Acesso em: 15 abr. 2025.

MENDES, J. M. Bifosfonatos: Aspectos de segurança. 2017. 71 f. **Tese (Mestrado) - Curso de Farmácia**, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23152/tde-12062018093339/publico/DanielaCarvalhoTosinVersaoCorrigida.pdf>. Acesso em: 8 fev. 2025.

NIE, E. *et al.* Effectiveness of direct pulp capping bioactive materials in dentin regeneration: a systematic review. **Materials**, v. 14, n. 22, p. 6811, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768598>. Acesso em: 15 abr. 2025.

OTTO, S. *et al.* Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw—review of the literature and review of our own cases. **Craniofacial Trauma & Reconstruction**, v. 6, n. 3, p. 147-154, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844237>. Acesso em: 15 abr. 2025.

PAULA, A. *et al.* Direct Pulp Capping: Which is the most effective biomaterial? A retrospective clinical study. **Materials**, v. 12, n. 20, p. 3382, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604268>. Acesso em: 15 abr. 2025.

PELAZ, A. *et al.* Epidemiología, farmacología y caracterización clínica de la osteonecrosis de los maxilares. Un estudio retrospectivo de 70 casos. **Acta Otorrinolaringológica Española**, v. 66, n. 3, p. 139-147, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980165>. Acesso em: 15 abr. 2025.

PEZELJ-RIBARIC, S. *et al.* Detection of tumor necrosis factor α in normal and inflamed human dental pulps. **Archives of Medical Research**, v. 33, n. 5, p. 482-484, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12392991>. Acesso em: 15 abr. 2025.

ROSA, W. L. O. Materiais dentários bioativos: estado da arte e prospecção tecnológica. 2016. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Pelotas. Disponível em: <https://repositorio.ufpel.edu.br/handle/123456789/710>. Acesso em: 24 abr. 2025.

RUNGVECHVUTTIVITTAYA, S.; OKIJI, T.; SUDA, H. Responses of macrophage-associated antigen-expressing cells in the dental pulp of rat molars to experimental tooth replantation. **Archives of oral biology**, v. 43, n. 9, p. 701-710, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(98\)00044-2](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(98)00044-2). Acesso em: 15 abr. 2025.

TZIAFA, C. *et al.* Dentinogenic responses after direct pulp capping of miniature swine teeth with Biodentine. **Journal of Endodontics**, v.40(12), p.1967-1971, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25308154>. Acesso em: 15 abr. 2025.

WATERHOUSE, P. J. *et al.* Pediatric Endodontics: Endodontic Treatment for the Primary and Young Permanent Dentition. In: COHEN, S.; HARGREAVES, K. M. **Pathways of the Pulp**. St Louis: Mosby, 2002. p. 808-857. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323749671000333>. Acesso em: 25 abr. 2025.

WELLS, C.; DULONG, C.; MCCORMACK, S. Vital Pulp Therapy for Endodontic Treatment of Mature Teeth: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525010/>. Acesso em: 10 fev. 2025.

WIGLER, R.; STEINBOCK, N.; BERG, T. Oral cutaneous sinus tract, vertical root fracture, and bisphosphonate-related osteonecrosis: a case report. **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 8, p. 1088- 1090, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880284>. Acesso em: 15 abr. 2025.

ZAMPARINI, F. *et al.* Root canal treatment of compromised teeth as alternative treatment for patients receiving bisphosphonates: 60-month results of a prospective clinical study. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 2, p. 156-171, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329229>. Acesso em: 15 abr. 2025.

ZHU, C.; JU, B.; NI, R. Clinical outcome of direct pulp capping with MTA or calcium hydroxide: a systematic review and meta-analysis. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 10, p. 17055, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26722518>. Acesso em: 15 abr. 2025.

9. ANEXOS

Anexo A



CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE
CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS

Of. No. 022/21

Protocolo da CEUA: 022/21

Pesquisador Responsável: DIANA ARAÚJO CUNHA

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DO COMPLEXO DENTINO-PULPAR APÓS
 CAPEAMENTO DIRETO EM ANIMAIS SOB USO DE BISFOSFONATOS

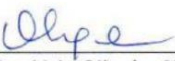
Levamos ao conhecimento de V. Sa que a Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto
 para Desenvolvimento da Educação LTDA – IPADE considerou **APROVADO** o projeto
 supracitado na reunião do dia 24 (vinte e quatro) de agosto de 2021.

Descrição do animal utilizado:

Espécie:	<i>Rattus norvegicus, machos</i>	Número Amostrai:	18
----------	----------------------------------	------------------	----

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE ao término do estudo, período máximo 24/8/2022.

Fortaleza, 24 de agosto de 2021.


 Olga Vale Oliveira Machado
 Coordenadora
 CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE



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, Julianna Aparecida Vieira Barreto¹, Caio Ferreira Freire Caetano¹, Isabella 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 bisfosfonatos. 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 (BONJ), 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.