

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 25/02/2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



AVALIAÇÃO DO EMPREGO DA CURCUMINA ASSOCIADA AO DIODO EMISSOR DE LUZ DURANTE O REPARO ALVEOLAR EM RATAS COM ALTO RISCO PARA A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

ISABELLA ZACARIN GUIATI

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de doutora no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Celular Estrutural e Funcional.

Prof. Assoc. Edilson Ervolino



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**AVALIAÇÃO DO EMPREGO DA CURCUMINA ASSOCIADA
AO DIODO EMISSOR DE LUZ DURANTE O REPARO
ALVEOLAR EM RATAS COM ALTO RISCO PARA A
OSTEONECROSE DOS MAXILARES**

ISABELLA ZACARIN GUIATI

PROF. ASSOC. EDILSON ERVOLINO

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Doutora no Programa de Pós-Graduação
em Biologia Geral e Aplicada, Área de
concentração Biologia Celular Estrutural e
Funcional.

Prof. Assoc. Edilson Ervolino

BOTUCATU – SP

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Guiati, Isabella Zacarin.

Avaliação do emprego da curcumina associada ao diodo emissor de luz durante o reparo alveolar em ratas com alto risco para a osteonecrose dos maxilares / Isabella Zacarin Guiati. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Edilson Ervolino

Capes: 20600003

1. Curcumina. 2. Fotoquimioterapia. 3. Osteonecrose.
4. Ácido zoledrônico.

Palavras-chave: Curcumina; Osteonecrose; Terapia fotodinâmica antimicrobiana; Zoledronato.

Dedicatória

Aos meus pais, Marcia e Ailton

À minha irmã Mariana

Essa vitória é nossa.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por tudo.

*Aos meus pais, Marcia e Sílton, por tantas vezes
abrirem mão dos seus sonhos, em prol dos meus.*

*A minha irmã Mariana, por ser minha parceira de
vida e melhor amiga.*

*A minha madrinha Sueli, por estar presente em todos
os momentos, desde o meu processo seletivo e o meu
primo Diego, por sempre acreditar e estimular meu
potencial.*

*Ao meu namorado Leonardo, pelo zelo, carinho e
dedicação a mim.*

*Ao meu orientador, professor doutor Edilson Ervolino,
pela imensa paciência, dedicação, ensinamentos e
amizade, não só durante o doutorado, mas desde a
graduação.*

*Ao meu orientador do mestrado, professor doutor José
de Anchieta de Castro e Horta Júnior, por ter me
ensinado tanto e se dedicado tanto a minha formação.*

*Ao meu orientador de Iniciação Científica, professor
doutor Cláudio Aparecido Casatti, por ter me iniciado
na vida científica, e pela ajuda tantas vezes a mim
concedida.*

*A professora doutora Kelly Regina Torres da
Silva, por ter me ensinado todas as bases da vida em*

*laboratório, as quais foram tão importantes na minha
formação, e são até hoje.*

*Ao professor doutor Gestter Willian Lattari
Tessarini, pela amizade e parceria ao longo desses anos,
e por toda a paciência e ensinamentos transmitidos.*

*A todos os membros da Família Fob, em especial a
Jessica Freire, Vinícius, Luan, Luy e Eduardo, que
tantas vezes "colocaram a mão na massa" junto comigo
para a realização desse projeto.*

*Aos professores da banca do Exame Geral de
Qualificação, professora doutora Marixa Akemi
Matsumoto e professor doutor Juliano Milanexi, pelas
dicas e correções.*

*Aos professores da banca de defesa, por todas as
colocações feitas e disponibilidade.*

*A todos os professores e funcionários do departamento
de Ciências Básicas, pelo carinho, ensinamentos e
amizade ao longo desses mais de 10 anos.*

*As minhas amigas, Milena, Érica,
Mariana, Jéssica, Denise, Bia, Camila, Marcela e
Isabela pela amizade e carinho.*

*Aos meus alunos, por me ensinarem tanto todos os
dias.*

*Aos alunos do curso de Odontologia da Faculdade de
Odontologia de Araçatuba, por terem me recebido tão
bem durante os estágios na disciplina de Anatomia.*

A disciplina de Anatomia Humana, em especial ao professor doutor Paulo Roberto Botacin e professor doutor José Américo de Oliveira, pelos infinitos ensinamentos de uma ciência tão desafiadora.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada.

Aos professores, alunos e funcionários do Instituto de Biociências de Botucatu.

Ao CNPq, pelo apoio concedido em forma de bolsa.

Aos meus animais experimentais, meu infinito respeito.

E por último, mas não menos importante, a Faculdade de Odontologia de Araçatuba, minha segunda casa, a qual devo absolutamente tudo.

*"Ninguém é tão grande que não possa aprender,
nem tão pequeno que não possa ensinar."*

(Esopo)

Sumário

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	1
Lista de figuras.....	3
Resumo.....	6
Abstract.....	8
Introdução.....	11
Os bisfosfonatos.....	11
A osteonecrose dos maxilares.....	13
A aPDT como terapia para a osteonecrose dos maxilares.....	17
A Curcumina.....	18
A aPTD empregando a curcumina como fotossensibilizador.....	20
Objetivo.....	24
Material e métodos.....	26
Animais.....	26
Delineamento experimental.....	26
Grupos experimentais.....	30
Processamento histológico das amostras.....	32
Análise das amostras.....	35
Análise estatística dos dados.....	38
Resultados.....	40
Condições gerais de saúde e exame clínico intrabucal.....	40
Análise histopatológica: nível de inflamação tecidual.....	40
Análise histopatológica: padrão de estruturação tecidual da mucosa sobrejacente ao sítio de extração dental.....	42
Porcentagem de TONF no sítio de extração dental.....	43
Porcentagem de TONV nas adjacências do sítio de extração dental.....	44
VEGF no sítio de extração dental.....	47
TGF- β no sítio de extração dental.....	49
BMP 2/4 no sítio de extração dental.....	51
OCN no sítio de extração dental.....	53
Discussão.....	56
Conclusão.....	68
Referências bibliográficas.....	70

Anexo 1.....79

Anexo 2.....80

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

µm.....	Micrômetro
aPDT.....	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
ATP.....	Adenosina trifosfato
BP.....	Bisfosfonato
C. Albicans.....	<i>Candida albicans</i>
C.....	Carbono
cm.....	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
CoA.....	Coenzima A
COBEA.....	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
Cox-2.....	Cicloxigenase 2
CTX.....	Telopectídeo C terminal do colágeno tipo I
CUR.....	Curcumina
DAMPs.....	Padrões moleculares associados ao dano
E. coli.....	<i>Escherichia coli</i>
FOA.....	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
g.....	Grama
HE.....	Hematoxilina e eosina
Kg.....	Quilograma
LED.....	Diodo emissor de luz
Mg.....	Miligrama
ml.....	Mililitro
N-BPs.....	Bisfosfonatos nitrogenados
nm.....	Nanômetros
NTX.....	Telopectídeo N terminal do colágeno tipo I
°C.....	Graus Celsius
ONMM.....	Osteonecrose medicamentosa dos maxilares
P.....	Fosfato
Pg.....	Picograma

PRR.....	Receptores de reconhecimento de padrões
PTOT.....	Porcentagem de tecido ósseo total
s.....	Segundo
TNF- α	Fator de necrose tumoral
TONF.....	Porcentagem de tecido ósseo neoformado
TONV.....	Porcentagem de tecido ósseo não vital
VEI-aPDT.....	Veículo/Terapia Fotodinâmica antimicrobiana
VEI-CUR.....	Veículo/Curcumina
VEI-LED.....	Veículo/Diodo emissor de luz
VEI.....	Veículo
ZOL-aPDT.....	Zoledronato/Terapia Fotodinâmica antimicrobiana
ZOL-CUR.....	Zoledronato/Curcumina
ZOL-LED.....	Zoledronato/Diodo emissor de luz
ZOL.....	Zoledronato

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura molecular dos bisfosfonatos nitrogenados e esquema representativo da via do mevalonato no osteoclasto, com destaque para o local de atuação destes fármacos. (Extraído de Toro et al, 2019: Avaliação do processo de reparo peri-implantar em ratas tratadas com dose oncológica ou dose osteoporótica de zoledronato).....	12
Figura 2: Estrutura química da Curcumina (ARAÚJO e LEON, 2001).....	19
Figura 3: Extração e coloração característica da curcumina. (GOEL et al., 2008).....	22
Figura 4: Fotos dos procedimentos realizados ao longo do experimento. A e B, instalação da ligadura; C, sítio de exodontia; D, 0,5ml de curcumina a serem depositados na ferida cirúrgica; E e F, deposição da curcumina sobre a área de exodontia; G e H, aPDT utilizando a curcumina como fotossensibilizador e a luz de LED.....	29
Figura 5: Resumo do protocolo experimental ao qual foram submetidos os diferentes grupos. As representações de seringas ilustram os dias em que foram feitas as aplicações de zoledronato ou do veículo por via intraperitoneal, as representações de LED, demonstram os dias em que foram feitas as sessões de aPDT. Abreviações: aPDT, terapia fotodinâmica antimicrobiana; IP, injeção intraperitoneal; VEI, solução de cloreto de sódio 0,9%; ZOL, zoledronato.....	31
Figura 6: Resumo evidenciando a região de obtenção dos cortes histológicos (a) e a área de análise (b). Abreviações: AON, área de osso neoformado; D, face distal; L, face lingual; M, face mesial; SI, septo interradicular; TC, tecido conjuntivo; TE, tecido epitelial; V, face vestibular.....	33
Figura 7: Regiões capturadas para análise. a - Análise histopatológica da reparação tecidual; b - Análise histométrica da porcentagem de TONF; c - Análise histométrica da porcentagem de TONV.....	37
Figura 8: Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido ósseo adjacente ao sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia nos grupos VEI (a), ZOL (b), VEI-CUR (c), ZOL-CUR (d), VEI-LED (e), ZOL-LED (d), VEI-aPDT (g) e ZOL-aPDT (h). Observar a grande quantidade de tecido ósseo não vital presente nos grupos ZOL e ZOL-LED. Nestes grupos observa-se grande quantidade de lacunas vazias (setas pretas) ou ocupadas por remanescentes de osteócitos (setas azuis), o que também é evidenciado, no entanto, em proporções muito menores, nos grupos ZOL-CUR e ZOL-aPDT. Abreviações e símbolos: setas pretas, lacunas vazias; setas azuis, lacuna contendo remanescente de osteócitos. Coloração: HE. Aumento original: 200x. Barras de escala: 100 µm.....	45
Figura 9: Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido ósseo no interior do sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia nos grupos VEI (a), ZOL (b), VEI-CUR (c), ZOL-CUR (d), VEI-LED (e), ZOL-LED (d), VEI-aPDT (g) e ZOL-aPDT (h). Coloração: HE. Aumento original: 200x. Barras de escala: 100 µm.....	46
Figura 10: Fotomicrografias evidenciando o padrão de imunomarcagem para VEGF na interface entre o tecido ósseo do alveólo dental e o tecido conjuntivo da mucosa sobrejacente ao sítio de extração dental	

aos 28 dias pós exodontia nos grupos VEI (a), ZOL (b), VEI-CUR (c), ZOL-CUR (d), VEI-LED (e), ZOL-LED (d), VEI-aPDT (g) e ZOL-aPDT (h). Abreviações e símbolos: to: tecido ósseo alveolar; tc: tecido conjuntivo; setas: células VEGF-imunorreativas. Contra-coloração: Hematoxilina de Harris. Aumento original: 1000x. Barras de escala: 25 µm.....48

Figura 11: Fotomicrografias evidenciando o padrão de imunomarcagem para TGF-β1 na interface entre o tecido ósseo do alveólo dental e o tecido conjuntivo da mucosa sobrejacente ao sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia nos grupos VEI (a), ZOL (b), VEI-CUR (c), ZOL-CUR (d), VEI-LED (e), ZOL-LED (d), VEI-aPDT (g) e ZOL-aPDT (h). Abreviações e símbolos: to: tecido ósseo alveolar; tc: tecido conjuntivo; setas: células TGF-β1-imunorreativas. Contra-coloração: Hematoxilina de Harris. Aumento original: 1000x. Barras de escala: 25 µm.....50

Figura 12: Fotomicrografias evidenciando o padrão de imunomarcagem para BMP2/4 na interface entre o tecido ósseo do alveólo dental e o tecido conjuntivo da mucosa sobrejacente ao sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia nos grupos VEI (a), ZOL (b), VEI-CUR (c), ZOL-CUR (d), VEI-LED (e), ZOL-LED (d), VEI-aPDT (g) e ZOL-aPDT (h). Abreviações e símbolos: to: tecido ósseo alveolar; tc: tecido conjuntivo; setas: células BMP2/4-imunorreativas. Contra-coloração: Hematoxilina de Harris. Aumento original: 1000x. Barras de escala: 25 µm.....52

Figura 13: Fotomicrografias evidenciando o padrão de imunomarcagem para OCN na interface entre o tecido ósseo do alveólo dental e o tecido conjuntivo da mucosa sobrejacente ao sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia nos grupos VEI (a), ZOL (b), VEI-CUR (c), ZOL-CUR (d), VEI-LED (e), ZOL-LED (d), VEI-aPDT (g) e ZOL-aPDT (h). Abreviações e símbolos: to: tecido ósseo alveolar; tc: tecido conjuntivo; setas: células OCN-imunorreativas. Contra-coloração: Hematoxilina de Harris. Aumento original: 1000x. Barras de escala: 25 µm.....54

Resumo

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (ONMM) é um grave efeito adverso que pode ser ocasionado pelo uso de medicamentos com ação antirreabsortiva. Essa é uma condição patológica de difícil tratamento, em sendo assim, a prevenção seria a estratégia ideal. Estudos mostram que a curcumina (CUR) apresenta ação anti-inflamatória, efeito antimicrobiano e alta capacidade para estimular a reparação tecidual, além disso, pode ser usada como fotossensibilizador na terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), o que a coloca como uma potencial estratégia terapêutica preventiva para a ONMM. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da aPDT, empregando CUR e diodo emissor de luz (LED) azul, no sítio de extração dental de ratas que apresentavam alto risco para a ONMM. Cinquenta e seis ratas senescentes foram distribuídas em oito grupos experimentais: VEI; VEI-LED; VEI-CUR; VEI-aPDT; ZOL; ZOL-LED; ZOL-CUR; ZOL-aPDT. O plano de tratamento medicamentoso teve duração de 7 semanas. As ratas dos grupos VEI; VEI-LED; VEI-CUR; VEI-aPDT receberam 0,45 ml de veículo (cloreto de sódio 0,9%). As ratas dos grupos ZOL; ZOL-LED; ZOL-CUR; ZOL-aPDT receberam o veículo acrescido de 100 µg/Kg de zoledronato. O veículo e o zoledronato foram administrados a cada 72 horas pela via intraperitoneal. Decorridas 3 semanas de tratamento todas as ratas foram submetidas à exodontia do primeiro molar inferior. Nos grupos VEI-LED e ZOL-LED foram efetuadas 4 sessões de irradiação com LED. Nos grupos VEI-CUR e ZOL-CUR foram efetuadas 4 sessões de deposição de CUR. Nos grupos VEI-aPDT e ZOL-aPDT foram efetuadas 4 sessões de aPDT empregando a CUR e o LED. Os tratamentos locais foram efetuados aos 0, 2, 4 e 6 dias pós-operatórios. Decorridos 28 dias pós-operatórios foi realizada a eutanásia. As hemimandíbulas foram devidamente processadas para que se pudesse ser efetuado no sítio de extração dental: 1) análise clínica; 2) análise histológica da reparação tecidual; 3) análise histométrica da porcentagem de Tecido Ósseo Neoformado (TONF) e Tecido Ósseo Não Vital (TONV) e; 4) análise imunoistoquímica para os marcadores VEGF, TGFβ1, BMP2/4 e OCN. Os grupos ZOL e ZOL-LED apresentaram severo comprometimento do processo de reparo alveolar, menor porcentagem de TONF, maior porcentagem de TONV e baixo padrão de imunomarcagem para VEGF, TGFβ1, BMP2/4 e OCN. Quando comparados com esses grupos, os grupos ZOL-CUR e ZOL-aPDT apresentaram um curso do processo de reparação tecidual favorável, maior porcentagem de TONF, menor porcentagem de TONV e padrão de imunomarcagem de moderado a alto para VEGF, TGFβ1, BMP2/4 e OCN. Os grupos ZOL-CUR e ZOL-aPDT mostraram muita similaridade com o grupo VEI na maioria dos parâmetros avaliados neste

estudo. Quando ZOL-CUR e ZOL-aPDT são comparados entre si, este último se mostrou superior em alguns dos parâmetros. Conclui-se que a curcumina exerce efeitos positivos sobre o processo de reparo alveolar em ratas senescentes tratadas com altas doses de zoledronato. Os efeitos benéficos sobre a reparação tecidual são potencializados quando a curcumina é associada à irradiação com LED azul, ou seja, na aPDT. O uso da curcumina, irradiada ou não com LED azul, evitou a ocorrência ONMM.

Palavras-chave: zoledronato, osteonecrose, terapia fotodinâmica antimicrobiana e curcumina

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws associated with drug therapy (ONMM) is a serious adverse effect that can be caused by the use of drugs with antiresorptive action. This is a pathological condition that is difficult to treat, so prevention would be the ideal strategy. Studies show that curcumin (CUR) has anti-inflammatory action, antimicrobial effect and high capacity to stimulate tissue repair, in addition, it can be used as a photosensitizer in antimicrobial photodynamic therapy (aPDT), which makes it a potential therapeutic strategy. preventive action for the ONMM. The aim of the present study was to evaluate the effect of aPDT, using CUR and blue light-emitting diode (LED), at the dental extraction site of rats at high risk for NMM. Fifty-six senescent rats were divided into eight experimental groups: VEI; VEI-LED; VEI-CUR; VEI-aPDT; ZOL; ZOL-LED; ZOL-CUR; ZOL-aPDT. The drug treatment plan lasted 7 weeks. The rats of the VEI groups; VEI-LED; VEI-CUR; VEI-aPDT received 0.45 ml of vehicle (0.9% sodium chloride). The rats of the ZOL groups; ZOL-LED; ZOL-CUR; ZOL-aPDT received the vehicle plus 100 µg/Kg of zoledronate. The vehicle and zoledronate were administered intraperitoneally every 72 hours. After 3 weeks of treatment, all rats underwent extraction of the lower first molar. In the VEI-LED and ZOL-LED groups, 4 sessions of LED irradiation were performed. In the VEI-CUR and ZOL-CUR groups, 4 CUR deposition sessions were performed. In the VEI-aPDT and ZOL-aPDT groups, 4 aPDT sessions were performed using CUR and LED. Local treatments were performed at 0, 2, 4 and 6 postoperative days. After 28 postoperative days, euthanasia was performed. The hemimandibles were properly processed so that the following could be performed at the tooth extraction site: 1) clinical analysis; 2) histological analysis of tissue repair; 3) histometric analysis of the percentage of Neoformed Bone Tissue (TONF) and Non-Vital Bone Tissue (TONV) and; 4) immunohistochemical analysis for VEGF, TGFβ1, BMP2/4 and OCN markers. The ZOL and ZOL-LED groups showed severe impairment of the alveolar repair process, lower percentage of TONF, higher percentage of TONV and low immunostaining pattern for VEGF, TGFβ1, BMP2/4 and OCN. When compared with these groups, the ZOL-CUR and ZOL-aPDT groups showed a favorable course of tissue repair, higher percentage of TONF, lower percentage of TONV and moderate to high immunostaining pattern for VEGF, TGFβ1, BMP2/4 and OCN. The ZOL-CUR and ZOL-aPDT groups showed a lot of similarity with the VEI group in most of the parameters evaluated in this study. When ZOL-CUR and ZOL-aPDT are compared, the latter proved to be superior in some of the parameters. It is concluded that curcumin exerts positive effects on the alveolar repair process in senescent rats treated with high doses of

zoledronate. The beneficial effects on tissue repair are potentiated when curcumin is associated with blue LED irradiation, that is, in aPDT. The use of curcumin, whether or not irradiated with blue LED, prevented the occurrence of ONMM.

Keywords: zoledronate, osteonecrosis, antimicrobial photodynamic therapy and curcumin

Introdução

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos

Os bisfosfonatos (BPs) consistem atualmente em uma das linhas de fármacos utilizados para o tratamento de osteopatias como osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo ou para controle da progressão de metástase óssea, hipercalcemia e dor óssea em neoplasias malignas osteotrópicas, tais como tumores de mama, próstata, pulmão e rim (DRAKE et al., 2008; ZHANG et al., 2021).

Os BPs administrados por via oral foram aprovados para o tratamento de osteoporose e osteopenia, assim como para condições menos recorrentes como doença de Paget e osteogênese imperfeita na infância. Sua eficácia clínica nesses casos é bem estabelecida e reflete o fato de 190 milhões de BPs terem sido prescritos ao redor do mundo (RUGGIERO et al., 2009; RUGGIERO et al., 2014).

Quando administrados por via intravenosa geralmente são utilizados no tratamento e gestão de condições relacionadas ao câncer, incluindo hipercalcemia maligna e metástases ósseas relacionadas a tumores de mama, próstata, pulmão, além das lesões líticas que configuram o mieloma múltiplo. Eles têm mostrado efeito positivo na qualidade de vida para pacientes com câncer avançado que envolve os ossos, e, em 2002, o ácido zoledrônico foi aprovado para essa indicação pela US Food and Drug Administration (RUGGIERO et al., 2009; RUGGIERO et al., 2014).

Essa classe de fármacos é caracterizada por possuir uma estrutura química análoga ao pirofosfato, representada por dois grupamentos fosfato ligados covalentemente a um carbono central (P-C-P). A este carbono central estão ligadas duas cadeias laterais, sendo R1 a mediadora pela afinidade aos cristais de hidroxiapatita e R2 a responsável pela potência e propriedades farmacológicas de cada BP (ROGERS et al., 2011). Pequenas alterações na estrutura da cadeia R2 podem mudar drasticamente o efeito e potência antirreabsortiva desses fármacos (DUNFORD et al., 2001).

Os BPs podem ser divididos em duas classes, as quais se diferenciam pela presença ou não de nitrogênio em sua cadeia lateral R2 (ROGERS et al., 2011), essa presença ou ausência de nitrogênio tem como consequência alteração do mecanismo de ação dos fármacos (EBETINO et al., 2011).

Os BPs não nitrogenados são endocitados pelos osteoclastos e convertem-se em uma molécula não funcional que compete com a adenosina trifosfato (ATP) no metabolismo

energético da célula. Essas substâncias têm ação citotóxica e o seu acúmulo no interior da célula resulta na apoptose dos osteoclastos (EBETINO et al., 2011; ROGERS et al., 2011).

Os BPs nitrogenados são capazes de alterar o metabolismo ósseo pela inibição da via do mevalonato, através da inativação da enzima farnesil difosfato sintase (DUNFORD et al., 2001) (figura 1). A inativação dessa enzima inibe a formação de farnesil difosfato e geranylgeranyl difosfato, os quais são essenciais para prenilação de proteínas, dentre as quais estão Ras, Rho e Rac (LUCKMAN et al., 1998) (figura 1), que são tidas como os alvos do efeito dessa classe de BPs. Essas proteínas se relacionam com a indução de apoptose prematura de osteoclastos ativos, inibição da osteoclastogênese (ABE et al., 2012) e especialmente com significativas alterações na dinâmica do citoesqueleto destas células, impossibilitando a formação da zona clara e da zona pregueada nos osteoclastos, as quais são essenciais para a interação da célula com a matriz óssea e para a formação do microambiente propício para o início da atividade reabsorptiva, respectivamente (COXON e ROGERS, 2003; ORY et al., 2008; EBETINO et al., 2011; ROGERS et al., 2011) (figura 1).

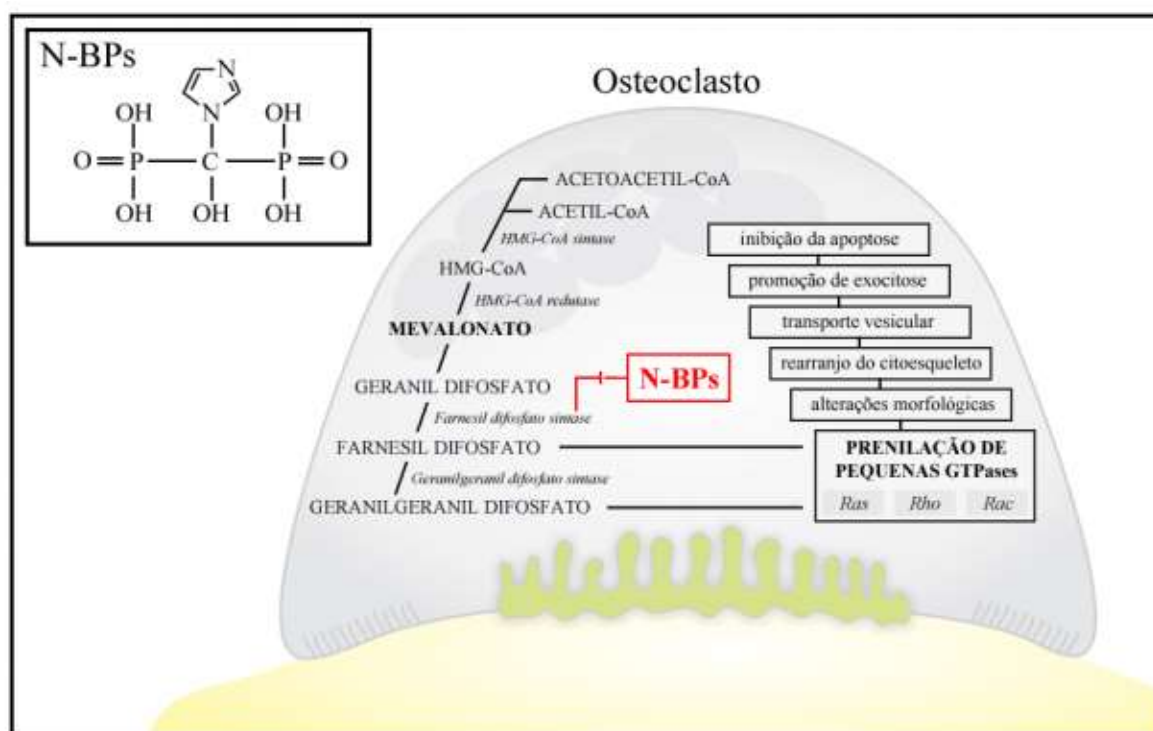


Figura 1: Estrutura molecular dos bisfosfonatos nitrogenados e esquema representativo da via do mevalonato no osteoclasto, com destaque para o local de atuação destes fármacos. (Extraído de TORO, L. F. **Avaliação do processo de reparo peri-implantar em ratas tratadas com dose oncológica ou dose osteoporótica de zoledronato**. 2019. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019).

A osteonecrose dos maxilares

O uso dos BPs pode causar reações adversas, dentre as quais podemos destacar na área de atuação da odontologia, a osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (ONMM), que foi definida de acordo com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2014, como: “(1) osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza dentro de 8 semanas após identificação; (2) após exposição a um agente anti-reabsortivo; e (3) sem histórico de radioterapia na região craniofacial” .

No entanto, com base nas recomendações mais recentes (2020) a ONMM é definida como uma “reação adversa ao medicamento, descrita como a progressiva destruição e morte do osso que acomete a mandíbula e maxila de pacientes expostos ao tratamento com medicamentos conhecidos por aumentar o risco da doença, na ausência de um tratamento de radiação anterior” (CAMPISI et al., 2020).

Ruggiero et al (2014) preconizam os seguintes estadiamentos para a ONMM:

Paciente de risco: Não há osso necrótico exposto. O paciente é assintomático, entretanto está sendo tratado com fármaco antirreabsortivo ou antiangiogênico, por via intravenosa ou oral.

Estágio 0: Não há evidência clínica de osso necrótico exposto, mas estão presentes sintomas clínicos não específicos (odontalgia que não pode ser explicada por causa odontológica; dor na maxila ou na mandíbula que pode se irradiar para a articulação temporomandibular; dor sinusal; alteração de função neurosensorial), achados clínicos (perda dentária não causada por doença periodontal crônica; fístula periapical ou periodontal não associada com necrose pulpar, trauma ou restaurações), ou achados radiográficos (perda ou reabsorção óssea alveolar não relacionada a doença crônica periodontal; mudanças no padrão do trabeculado ósseo; regiões de esclerose óssea envolvendo o osso alveolar ou o osso ao seu redor; alterações do ligamento periodontal).

Estágio I: Osso exposto/necrótico ou fístula que quando sondada chega até o osso em paciente assintomático e sem evidência de infecção. Esses pacientes podem apresentar os achados radiográficos descritos no estágio 0.

Estágio II: Osso exposto/necrótico ou fístula que quando sondada chega até o osso com evidência de infecção. Esses pacientes são tipicamente sintomáticos. Também podem apresentar os achados radiográficos descritos no estágio 0.

Estágio III: Osso exposto/necrótico ou fístula que quando sondada chega até o osso com evidência de infecção e ao menos uma das características seguintes: Osso necrótico exposto se estendendo além da região do osso alveolar, fratura patológica, fístula extraoral, comunicação com seios ou com a cavidade nasal, osteólise se estendendo a borda inferior da mandíbula ou para o assoalho do seio.

Em pacientes que fazem uso de BPs administrados por via oral a ONMM é uma condição de baixa ocorrência. Em um estudo com mais de 13.000 pacientes, foi verificado que a ONMM foi relatada em apenas 0,1% dos pacientes que receberam terapia oral de longo prazo com BPs (10 casos a cada 10.000), aumentando para 0,21% em pacientes com terapia decorrida por mais de quatro anos (21 casos a cada 10.000) (LO et al., 2010; RUGGIERO et al., 2014).

Em pacientes que fizeram o uso intravenoso de BPs como terapia para a osteoporose, a ocorrência de ONMM também é de baixa frequência. Em um estudo que acompanhou pacientes expostos a terapia intravenosa com zoledronato para o tratamento de osteoporose durante três anos, evidenciou-se uma taxa de 0,017% de ONMM (1,7 casos a cada 10.000) (GRBIC et al., 2010; RUGGIERO et al., 2014). Uma extensão desse estudo por seis anos, não verificou alterações nessa porcentagem (BLACK et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014).

Entretanto, no caso de pacientes que fazem uso dos BPs por via intravenosa, como o zoledronato, utilizado para complementação de terapia oncológica, a incidência da ONMM atinge de 0,7 a 6,7% dos pacientes (COLEMAN et al., 2011; RUGGIERO et al., 2014).

A duração do tratamento com a medicação antirreabsortiva é um fator de risco para o desenvolvimento da ONMM, para pacientes tratados durante um ano com zoledronato, a incidência é de 0,6%, aumentando para 0,9% aos dois anos e 1,3% aos três anos (HENRY et al., 2011; ALJOHANI et al., 2017).

Idade e sexo também são considerados fatores de risco para a ocorrência da ONMM. A maior prevalência em mulheres, reflete o fato de os bisfosfonatos serem mais prescritos a essa parte da população (osteoporose, câncer de mama) (RUGGIERO et al., 2014). A ONMM acomete com maior frequência pacientes do sexo feminino (73%), com idade avançada (em média 66 anos e uma variação entre 42-90 anos de idade) (OTTO et al., 2011).

Existem poucas informações acerca de riscos relacionados a anatomia na literatura (RUGGIERO et al., 2014), a maior ocorrência se dá na mandíbula (73%) em relação a maxila (22,5%), mas a ONMM também pode estar presente em ambas concomitantemente (4,5%) (SAAD et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014).

Doenças dentais inflamatórias pré-existentes também são consideradas fatores de risco, como por exemplo doença periodontal ou periapical (RUGGIERO et al., 2014). Em pacientes em tratamento de câncer, os quais desenvolveram ONMM, condições inflamatórias dentais pré-existentes estão presentes em 50% dos casos (SAAD et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014).

Cirurgias dentoalveolares são consideradas o maior fator de risco para o desenvolvimento das ONMMs, sendo a extração dentária um evento predisponente comum (52-61%). Pacientes que utilizam BPs intravenosos e foram submetidos a cirurgias dentoalveolares são no mínimo sete vezes mais susceptíveis a desenvolver ONMM do que pacientes que não foram submetidos a cirurgias dessa natureza (RUGGIERO et al., 2009).

Os corticosteróides estão associados a um aumento da ocorrência da ONMM (SAAD et al., 2012), assim como agentes antiangiogênicos, quando administrados concomitantemente com fármacos antirreabsortivos, são relacionados a um aumento da incidência de ONMM (RUGGIERO et al., 2014).

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) recomenda que os pacientes que iniciarão o tratamento com BPs se submetam a avaliações dentárias e recebam o tratamento necessário antes de começarem a terapia com BPs, entretanto assume que intervenções dentais preventivas podem efetivamente reduzir, mas não eliminar, o risco de ONMM. Uma vez sendo necessário o tratamento dentário já tendo sido iniciada a terapia com BPs, o ideal seria a paralização do uso da medicação por três meses antes e três meses depois do procedimento, se as condições sistêmicas permitirem e, quando possível, procedimentos que envolvam injúria óssea direta devem ser evitados (RUGGIERO et al., 2009). Entretanto sabe-se que em muitas situações não existe a possibilidade da interrupção do tratamento medicamentoso e não é possível que o procedimento odontológico seja postergado ou evitado.

A etiopatogenia das ONMM ainda não está totalmente elucidada. Modelos experimentais em animais têm direcionado as pesquisas científicas, no entanto, em função de os modelos experimentais e os protocolos medicamentosos serem muito diversificados, os resultados se mostram escassos, incongruentes e muitas vezes contraditórios (SONIS et al., 2009; SENEL et al., 2010; MAAHS et al., 2011; MARINO et al., 2012; VASCONCELOS et al., 2012; BARBARCREO et al., 2013; CONTE NETO et al., 2013; TSURUSHIMA et al., 2013; ZHANG et al., 2021).

Dentre os fatores etiológicos envolvidos com a ocorrência da ONMM estão: a potente supressão da atividade reabsortiva dos osteoclastos, o que resulta no acúmulo de microfraturas no tecido ósseo e consequentemente áreas de tecido ósseo não vital, o que seria capaz de

favorecer o estabelecimento de necrose; o efeito citotóxico dos BPs sobre as células dos tecidos que compõem a mucosa bucal, o que resultaria na diminuição da capacidade de reparo dos tecidos moles; o potente efeito antiangiogênico dos BPs, o que resultaria em necrose avascular do tecido ósseo; o favorecimento à infecção induzida pelos BPs, os quais aumentam sobremaneira a capacidade de adesão e colonização de bactérias ao tecido ósseo exposto (ALLEN e BURR, 2009; SIDDIQI et al., 2009; MIGLIORATI et al., 2011; SHANNON et al., 2011; BADEL et al., 2013; RUGGIERO et al., 2014; LEE et al., 2017).

Após o estadiamento clínico da doença, os tratamentos podem ser direcionados, e atualmente estão caracterizados por diferentes abordagens clínicas que variam de acordo com o estágio da doença, compreendendo desde bochechos com gluconato de clorexidina 0,12%, antibioticoterapia, até debridamento cirúrgico da lesão, que em alguns casos pode consistir em mandibulectomia ou maxilectomia parcial (WEITZMAN et al., 2007; RUGGIERO et al., 2009; HANASONO et al., 2013; RUGGIERO et al., 2014).

Com o intuito de prever quais pacientes são os mais susceptíveis ao desenvolvimento da ONMM, Marx et al (MARX et al., 2007) propuseram como exame complementar a dosagem sérica do telopeptídeo C terminal do colágeno tipo I (CTX). Um nível sérico de CTX acima de 150 pg/ml representa o mínimo risco para o desenvolvimento da ONMM, baseado nisso, intervenções cirúrgicas odontológicas estariam indicadas em tais pacientes (MARX et al., 2007). No entanto, em um estudo detalhado, Kim et al. (2013) avaliaram o nível sérico de diversos biomarcadores e sua correlação com o desenvolvimento de ONMM após intervenções cirúrgicas odontológicas. Tais autores investigaram os níveis séricos de osteocalcina, desoxipiridinolina, fosfatase alcalina específica do osso, hormônio paratireoideano, telopeptídeo N terminal do colágeno I (NTX) e CTX e concluíram que não há evidência suficiente para se correlacionar o nível sérico de qualquer um destes biomarcadores, incluindo o CTX, com o risco de desenvolver ONMM (KIM et al., 2013). Por mais que tais exames complementares pudessem nos dar alguma previsibilidade sobre o risco de desenvolvimento de ONMM, não configuram uma medida profilática. Além disso, por mais que uma intervenção cirúrgica odontológica possa ser contraindicada levando-se em consideração o nível sérico de um determinado biomarcador, em alguns casos ela não pode ser muito protelada, o que reforça a necessidade de protocolos terapêuticos preventivos para evitar a ONMM.

Um protocolo preventivo ideal seria aquele que apresentasse grande eficácia e nenhum ou desprezíveis efeitos adversos. Atualmente tem sido sugerida a prescrição de antibioticoterapia profilática em pacientes que fazem uso crônico de BPs e necessitam de

intervenções odontológicas invasivas, especialmente exodontia (LITTLE et al., 2008; HOEFERT e EUFINGER, 2011; LOPEZ-JORNET et al., 2011; RUGGIERO et al., 2014). No entanto, alguns estudos em animais e em humanos demonstraram que a antibioticoprofilaxia pode falhar na prevenção da ocorrência de ONMM (HOEFERT e EUFINGER, 2011; LOPEZ-JORNET et al., 2011; WILLIAMS et al., 2020).

Isso ocorre justamente porque tal conduta está baseada no empirismo, pois não há comprovação científica de que a ONMM seja um evento desencadeado ou sustentado por um processo infeccioso, o que explicaria o insucesso da antibioticoterapia profilática em algumas situações. Soma-se a isso o fato de o uso inadequado de um antimicrobiano na antibioticoprofilaxia poder ser capaz de gerar cepas de bactérias antibiótico-resistentes, predispor ao desenvolvimento de superinfecções, ocasionar reações alérgicas e interagir com outras drogas, especialmente em pacientes oncológicos cujo tratamento envolve a utilização concomitante de diversos medicamentos para o tratamento da doença de base (KUNIN et al., 1990; PAGE et al., 1993; LITTLE et al., 2008; RUGGIERO et al., 2014; WILLIAMS et al., 2020).

A aPDT como terapia para a osteonecrose dos maxilares

Uma proposta de terapia preventiva para ONMM que merece ser avaliada é a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT). A aPDT consiste em uma reação fotoquímica oxigênio-dependente, que ocorre sob ação da luz, na qual a ativação de um agente fotossensibilizador gera espécies de oxigênio altamente reativo e citotóxico, predominantemente o oxigênio singlete. Deste modo, tem-se uma cascata de eventos oxidativos que levam à morte bacteriana (ATHAR et al., 1988; GARCIA-DIAZ et al., 2016; MYLONA et al., 2020).

Diante de sua capacidade antimicrobiana, do seu efeito bioestimulatório e da ausência de efeito adverso, a aPDT poderia se mostrar efetiva como proposta terapêutica preventiva para quem faz uso crônico de BPs e necessita de intervenções odontológicas invasivas.

ERVOLINO et al. (2019) foi o primeiro estudo que empregou a aPDT como estratégia terapêutica preventiva para a ONMM. Tais autores empregaram ratas senescentes tratadas com dose oncológica de zoledronato, submetidas à exodontia do molar inferior e tratadas localmente com aPDT. Foi verificado que a aPDT melhorou o processo de reparo alveolar e evitou a ocorrência da ONMM. A aPDT foi capaz de promover a regeneração epitelial, modular a resposta inflamatória local, melhorar a reparação do tecido conjuntivo e estimular a neoformação óssea alveolar (ERVOLINO et al., 2019).

O azul de metileno e o azul de toluidina vêm sendo extensivamente utilizados como fotossensibilizadores na pesquisa odontológica, e têm mostrado eficácia quando utilizados nos protocolos de aPDT (STATKIEVICZ et al., 2018; ERVOLINO et al., 2019; SOUZA et al., 2021b), todavia, o uso desses fotossensibilizadores, que são estimulados por luz vermelha, podendo ser esta emitida por LED ou laser (aproximadamente 660nm) (MAINWRIGHT et al., 2017), implica necessariamente na aquisição de um aparelho específico.

A Curcumina

O uso de plantas medicinais está relacionado a medicina popular de diferentes partes do mundo. Produtos naturais provenientes de plantas, fungos, bactérias e outros organismos continuam a ser usados em preparações farmacêuticas até os dias atuais, quer como compostos puros ou extratos. Existe uma grande variedade de compostos que podem ser extraídos e caracterizados a partir das plantas, assim como a *Curcuma longa* L. (ARAÚJO e LEON, 2001).

A utilização de produtos naturais e fitoterápicos tornou-se uma prática integrativa e complementar a saúde, a qual vem sendo amplamente conhecida e reconhecida pela prática do profissional cirurgião-dentista, desde 2008, com a introdução da Resolução nº. 082/2008, regulamentada pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO) e inserida pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), do Ministério da Saúde (MONTEIRO e FRAGA, 2015).

Os produtos à base de plantas possuem atividade biológica complexa, associada a um bom perfil de segurança, biocompatibilidade, baixo impacto ao meio ambiente e custos mais baixos. Além disso, os compostos sintéticos tradicionais são mais associados a efeitos colaterais do que os compostos fitoterápicos (GÓSCINIAK et al., 2021). Muitos produtos fitoterápicos também se mostram extremamente interessantes, por possuírem métodos de utilização não invasivos, o que gera pouco ou nenhum efeito colateral. (SOUZA et al., 2021a)

A *Curcuma longa* L. pertence a família *Zingiberaceae*, é uma erva perene distribuída ao longo das regiões tropicais e subtropicais do mundo, sendo extensamente cultivada nos países asiáticos, principalmente Índia e China. Como um pó, chamado açafrão, tem sido usada como aromatizante e tempero. A medicina tradicional indiana utiliza o açafrão contra desordens biliares, anorexia, coriza, tosse, feridas diabéticas, desordens hepáticas, reumatismos e sinusite (ARAÚJO e LEON, 2001).

O princípio da coloração do açafrão foi isolado no século XIX e nomeado de Curcumina, possui cor amarelada (figura 3) e é o maior componente da *Curcuma longa* L., sendo

responsável pela sua atividade anti-inflamatória. Sua estrutura química (figura 2) foi determinada por Roughley e Whiting em 1973, possui seu ponto de fusão entre 176-177°C e não é solúvel em água, podendo ser solubilizada em etanol, álcalis, acetona, ácido acético e clorofórmio. (ARAÚJO e LEON, 2001). Tem sido utilizada por séculos na gastronomia e como medicação com uma grande variedade de indicações, incluindo tratamento de lesões, doenças do fígado e controle microbiano (HAUKVIK et al., 2009).

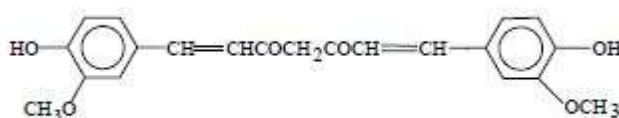


Figura 2: Estrutura química da Curcumina (ARAÚJO e LEON, 2001)

A curcumina não exibe efeitos tóxicos *in vitro* ou *in vivo* e se mostra segura mesmo quando utilizada em altas doses (ARAÚJO et al., 2014; MOGHADMTOUSI et al., 2014) possuindo pico de absorção amplo, contido entre 300-500nm (BRUZELL et al., 2005; ARAÚJO et al., 2014). Há estudos que sugerem que a curcumina possui efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, antifúngicos (MARTINS et al., 2009; AGGARAWAL et al., 2015), anti-carcinogênicos (BRUZELL et al., 2005; JOSHI et al., 2021), antioxidantes (UNNIKRISHNAN e RAO, 1995), anti-protozoários (RASMUSSEN et al., 2000) e antivirais (EIGNER e SCHOLZ, 1999).

Também vem sendo reportado o seu potencial indutor de apoptose de várias linhagens celulares e sua habilidade de interagir com biomarcadores como citocinas e proteínas apoptóticas (NF-kB, COX-2, LOX, STAT3, Prostaglandina E2, etc) (JOSHI et al., 2021).

Um dos seus efeitos mais explorados e estudados, é o anti-inflamatório, o qual vem sendo abordado em estudos experimentais e clínicos. Associado a isso, a curcumina vem demonstrando capacidade de inibir muitas moléculas mediadoras do processo inflamatório como a cicloxigenase-2 (Cox-2), leucotrienos, interleucinas, hialuronidase, óxido nítrico, lipoxigenase, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), prostaglandinas e outros mediadores envolvidos na inflamação (CHAINANI-WU, 2003; JURENKA, 2009; ZHOU et al., 2013; FADUS et al., 2017; JOSHI et al., 2021).

Existe uma gama de artigos na literatura relatando a capacidade anti-inflamatória de componentes da curcumina (THEODORO et al., 2017; DAVE et al., 2018; MAULINA et al., 2018; FOROUNZAFAR et al., 2020; ROCHA et al., 2020; SOUZA et al., 2021b; TERBY et al., 2021), tendo sido estudados dois tipos de situação: modelos de inflamação crônica, demonstrando a fase proliferativa da inflamação; e modelos de inflamação aguda, caracterizando a capacidade da curcumina de inibir o desenvolvimento do processo inflamatório (ARAÚJO e LEON, 2001).

Tendo em vista que muitos procedimentos odontológicos estão intimamente relacionados a processos inflamatórios, e sendo a cavidade oral um ambiente rico em microrganismos, o uso da curcumina na odontologia visando suas propriedades anti-inflamatória e antimicrobiana vem sendo objeto de estudo de muitos pesquisadores (ZHOU et al., 2013; NEELAKANTAN et al., 2015; DEVARAJ et al., 2016; THEODORO et al., 2017; MAULINA et al., 2018; FOROUNZAFAR et al., 2020; ROCHA et al., 2020; SHI et al., 2021; SOUZA et al., 2021a; SOUZA et al., 2021b; TERBY et al., 2021).

A curcumina vem sendo utilizada em pesquisas odontológicas como irrigante subgengival associada a raspagem e alisamento radicular (SIDDHARTH et al., 2020; TERBY et al., 2021), na forma de enxaguante (ROCHA et al., 2020), pasta de dente (DAVE et al., 2018) ou carregada com membranas reabsorvíveis (ANITHA et al., 2015; TERBY et al., 2021).

A aPTD empregando a curcumina como fotossensibilizador

Existe a sugestão de que a interação com a luz possa potencializar os efeitos da curcumina (DOVIGO et al., 2011) e que a mesma apresenta efeitos fototóxicos potentes ainda que em quantidades micromolares (ARAÚJO et al., 2014), o que sugere interação favorável entre a luz e a curcumina, a qual poderia ser utilizada como fotossensibilizador.

Devido a cor amarela/alaranjada da curcumina (figura 3), seu espectro de estímulo está por volta de 400-500 nm, o que corresponde a luz azul (SOUZA et al., 2021b). Esse fato é extremamente interessante para o cirurgião dentista, tendo em vista que o aparelho de LED azul é um equipamento presente no consultório odontológico para promover a polimerização de alguns materiais odontológicos rotineiramente utilizados na prática clínica, o que não implicaria na aquisição de um outro equipamento (ARAÚJO et al., 2014; SOUZA et al., 2021b).

Rocha et al., (2020) demonstraram que a associação entre um enxaguante bucal de curcumina associada a aPDT com luz de LED, foi efetiva na redução microbiana *in vitro*, com uma diminuição significativa na contagem de *E. coli* e *C. albicans*. (ROCHA et al., 2020). Além

da redução de microorganismos, foi comprovada a interação entre a curcumina e o aumento da diferenciação osteogênica em células provenientes do ligamento periodontal (SHI et al., 2021).

A curcumina também foi utilizada como irrigante para descontaminação da câmara pulpar e canal radicular durante o tratamento endodôntico, demonstrando resultados promissores na desinfecção, provavelmente associados a capacidade de causar danos as membranas bacterianas (NEELAKANTAN et al., 2015; DEVARAJ et al., 2016). Quando o uso intracanal foi associado à luz de LED, os resultados são ainda mais promissores (DA FROTA et al., 2015).

Foi verificado que aPDT utilizando curcumina como fotossensibilizador e o LED azul como fonte de luz se mostrou efetiva no tratamento de periodontite experimental em ratos, uma vez que houve redução da severidade do processo inflamatório e controle da perda óssea por diminuição do recrutamento e atividade dos osteoclastos (THEODORO et al., 2017)

Maulina et al., (2018) demonstraram que após a exodontia de terceiros molares impactados, os pacientes tratados com curcumina, apresentaram um bom controle do quadro doloroso e do processo inflamatório (MAULINA et al., 2018).

As principais vantagens na utilização da curcumina consistem no fato de que a mesma é economicamente vantajosa, de fácil obtenção, uso e aplicação, além de possuir alta eficiência (ARAÚJO et al., 2012).

Alguns estudos avaliam o efeito da aPDT usando a curcumina como fotossensibilizador associada ao diodo emissor de luz azul (LED) como fonte de luz (DOVIGO et al., 2011; ARAÚJO et al., 2012; ARAÚJO et al., 2014; LEITE et al., 2014; DA FROTA et al., 2015; PASCOAL et al., 2015; SHEEDHAR et al., 2015; THEODORO et al., 2017; ROCHA et al., 2020), nesses estudos, as propriedades da curcumina se mostraram bem estabelecidas e tem tido sucesso quando associadas ao LED.

Entretanto pouco se sabe sobre o efeito da aPDT com curcumina associada à luz de LED, sobre área de extração dental no processo de reparo alveolar em ratas com alto risco para a osteonecrose dos maxilares. Além das vantagens já atribuídas à curcumina, vale ressaltar que, em relação as fontes de luz, o LED se apresenta como ferramenta flexível, leve e está presente na rotina do consultório odontológico, podendo ser utilizado na aPDT sem requerer a aquisição de um novo equipamento (ARAÚJO et al., 2014).

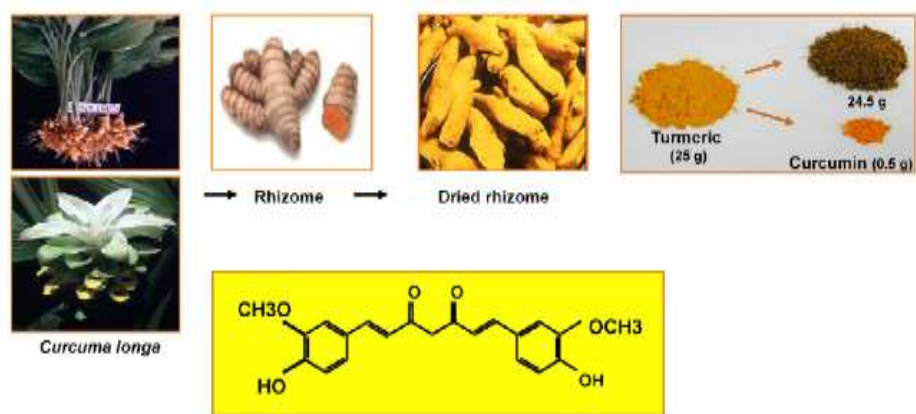


Figura 3: Extração e coloração característica da curcumina. (GOEL et al., 2008)

Objetivo

Conclusão

CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo, conclui-se que a aplicação de curcumina no sítio de extração dental exerce efeito positivo sobre o processo de reparo alveolar em ratas senescentes tratadas com altas doses de zoledronato. Os efeitos benéficos sobre a reparação tecidual são potencializados quando a curcumina é associada à irradiação com LED azul, ou seja, na aPDT. O uso da curcumina, irradiada ou não com LED azul, evitou a ocorrência da ONMM pós exodontia em ratas senescentes tratadas com altas doses de zoledronato, o que a coloca como uma potencial estratégia terapêutica preventiva.

Referências Bibliográficas

- ABE, K.; YOSHIMURA, Y.; DEYAMA, Y.; KIKUIRI, T.; HASEGAWA, T.; TEI, K. Effects of bisphosphonates on osteoclastogenesis in raw264.7 cells. **Int J Mol Med**, v. 29, p. 1007-1015, 2012.
- AGGARAWAL, B. B.; DEB, L.; PRASAD, S. Curcumins differs from tetrahydrocurcumin for molecular targets, signaling pathways and cellular response. **Molecules**, v. 20, p. 185-205, 2015.
- ALJOHANI, S.; FLIEFEL, R.; IHBE, J.; KÜHNISCH, J.; EHRENFELD, M.; OTTO, S. J. J. What is the effect of anti-resorptive drugs (ards) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (mronj) in osteoporosis patients: A systematic review. **J Craniomaxillofac Surg.**, v. 45, p. 1493–1502, 2017.
- ALLEN, M. R.; BURR, D. B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 67, p. 61-70, 2009.
- ANITHA, V.; RAJESH, P.; SHANMUGAR, M.; MEENA PRIYA, B.; PRABHU, S.; SHIVAKUMAN, V. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: A clinical and microbiological study. v. 26, p. 53-56, 2015.
- ARAÚJO, C. A. C.; LEON, L. L. Biological activities of curcuma longa l. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 96, p. 723-728, 2001.
- ARAÚJO, N. C.; FONTANA, C. R.; BAGNATO, V. S.; GERBI, M. E. M. Photodynamic antimicrobial therapy of curcumin in biofilms and carious dentine. **Lasers Med. Sci.**, v. 29, p. 629-635, 2014.
- ARAÚJO, N. C.; FONTANA, C. R.; GERBI, M. E. M.; BAGNATO, V. S. Overall-mouth disinfection by photodynamic therapy using curcumin. **Photomed Lasers Surg**, v. 30, p. 96-101, 2012.
- ATHAR, M.; MUKHTAR, H.; BICKERS, D. R. Differential role of reactive oxygen intermediates in photofrin-i- and photofrin-ii-mediated photoenhancement of lipid peroxidation in epidermal microsomal membranes. **J Invest Dermatol**, v. 90, p. 652-657, 1988.
- BADEL, T.; PAVICIN, I. S.; CAREK, A. J.; ROSIN-GRGET, K.; GRBESA, D. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. **Coll Antropol**, v. 37, p. 645-651, 2013.
- BAGAN, J.; SÁEZ, G. T.; TORMOS, M. C.; ESTEVE, C. G.; BAGAN, L.; LEOPOLDO-RODADO, M.; CALVO, J.; CAMPS, C. Oxidative stress in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Pathol Med**, v. 43, p. 371-377, 2014.
- BARBA-RECREO, P.; DEL CASTILLO PARDO DE VERA, J. L.; GARCIA-ARRANZ, M.; YEBENES, L.; BURGUENO, M. Zoledronic acid - related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 42, p. 744-750, 2013.
- BLACK, D. M.; BOONEN, S.; CAULEY, J. A.; CUMMINGS, S. R.; LIPPUNER, K.; LEUNG, P. C.; MARTINEZ, R. L. M.; RUZYCKY, M. E.; EASTELL, R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the horizon-pivotal fracture trial (pft). **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, p. 243-254, 2012.
- BRUZELL, E.; MORISBAK, E.; TONNESEN, H. H. Studies in curcumin and curcuminoids xxix. Photoinduced cytotoxicity of curcumin in selected aqueous preparations. **Photochem Photobiol Sci**, v. 4, p. 523-530, 2005.
- CAMPISI, G.; MAUCERI, R.; BERTOLDO, F.; BETTINI, G.; BIASOTTO, M.; COLELLA, G. Medication-related osteonecrosis of jaws (mronj) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. **Environ Res Public Health**, v. 17, p. 5998, 2020.
- CHAINANI-WU, N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of tumeric (curcuma longa). **J Altern Complement Med**, v. 9, p. 161-168, 2003.
- CHEN, S.; LIANG, H.; JI, Y.; KOU, H.; ZHANG, C.; SHANG, G.; SHANG, C.; SONG, Z.; YANG, L.; LIU, L.; WANG, Y.; LIU, H. Curcumin modulates the crosstalk between

- macrophages and bone mesenchymal stem cells to ameliorate osteogenesis. **Front. Cell Dev. Biol.**, v. 9, p. 634650, 2021.
- CIEPLIK, F.; DENG, D.; CRIELAARD, W.; BUCHALLA, W.; HELLWIG, E.; AL-AHMAD, A.; MAISCH, T. Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't. **Crit Rev Microbiol.**, v. 44, n. 5, p. 571-589, 2018.
- CLAES, L.; RECKNAGEL, S.; IGNATIUS, A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. **Nat. Rev. Rheumatol.**, v. 8, p. 133-143, 2012.
- COLEMAN, R.; WOODWARD, E.; BROWN, J. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (onj) during adjuvant therapy in a randomised phase iii trial (azure: Big 01-04) for women with stage ii/iii breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 127, p. 429-438, 2011.
- CONTE NETO, N.; SPOLIDORIO, L. C.; ANDRADE, C. R.; GUIMARAES, M.; MARCANTONIO, E. J. Experimental development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rodents. **Int J Exp Pathol**, v. 94, p. 65-73, 2013.
- COXON, F. P.; ROGERS, M. J. The role of prenylated small gtp-binding proteins in the regulation of osteoclast function. **Calcif Tissue Int**, v. 72, p. 80-84, 2003.
- DA FROTA, M. F.; GUERREIRO-TANOMARU, J. M.; TANOMARU-FILHO, M. Photodynamic therapy in root canals contaminated with enterococcus faecalis using curcumin as photosensitizer. **Lasers Med Sci Rep**, v. 30, p. 1867-72, 2015.
- DAVE, D. H.; PATEL, P.; SHAH, M.; DEDAWALA, S. M.; SARAIYA, K.; SANT, A. V. Comparative evaluation of efficacy of oral curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. **Adv Hum Biol**, v. 8, p. 2018.
- DEVARAJ, S.; JAGANNATHAN, N.; NEELAKANTAN, P. Antibiofilm efficacy of photoactivated curcumin, triple and double antibiotic paste, 2% chlorhexidine and calcium hydroxide against enterococcus faecalis in vitro. **Sci Rep**, v. 6, p. 24797, 2016.
- DOVIGO, L. N.; PAVARINA, A. C.; CARMELLO, J. C.; MACHADO, A. L.; BRUNETTI, I. L.; BAGNATO, V. S. Susceptibility of clinical isolates of candida to photodynamic effects of curcumin. **Lasers Surg Med**, v. 43, p. 927-934, 2011.
- DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; KHOSLA, S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. **Mayo Clin Proc**, v. 83, p. 1032-1045, 2008.
- DUNFORD, J. E.; THOMPSON, K.; COXON, F. P.; LUCKMAN, S. P.; HAHN, F. M.; POULTER, C. D. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 296, p. 235-242, 2001.
- EBETINO, F. H.; HOGAN, A. M.; SUN, S.; TSOUNPRA, M. K.; DUAN, X.; TRIFFITT, J. T. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. **Bone**, v. 49, p. 20-33, 2011.
- EIGNER, D.; SCHOLZ, D. Ferula asa-foetida and curcuma longa in traditional medical treatment and diet in nepal. **J Ethnopharmacol**, v. 67, p. 1-6, 1999.
- ERVOLINO, E.; STATKIEVICZ, C.; TORO, L. F.; DE MELLO-NETO, J. M.; CAVAZANA, T. P.; ISSA, J. P. M.; DORNELLES, R. C. M.; DE ALMEIDA, J. M.; NAGATA, M. H.; OKAMOTO, R.; CASATTI, C. A.; GARCIA, V. G.; THEODORO, L. H. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. **Bone**, v. 120, p. 101-113, 2019.
- FADUS, M. C.; LAU, C.; BIKHCHANDANI, J.; LYNCH, H. T. Curcumin: An age old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. **J Tradit Complement Med.**, v. 7, p. 339-346., 2017.
- FOROUNZAFAR, F.; FOROUNZAFAR, A.; SATHYAPALAN, T.; ORAFI, H.; SAHEBKAR, A. Curcumin for the management of periodontal diseases: A review. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, p. 4277-4284, 2020.
- GARCIA-DIAZ, M.; HUANG, Y. Y.; HAMBLIN, M. R. Use of fluorescent probes for ros to tease apart type i and type ii photochemical pathways in photodynamic therapy. . **Methods**, v. 109, p. 158-166, 2016.

- GKOUVERIS, I.; SOUNDIA, A.; GOUVERIS, P.; ZOUKI, D.; HADAYA, D.; TETRADIS, S. Macrophage involvement in medication-related osteonecrosis of the jaw (mronj): A comprehensive, short review. **Cancers**, v. 14, p. 330, 2022.
- GOEL, A.; AJAIKUMAR, B.; KUNNUMAKKARA;BHARAT, B.; AGGARWAL Curcumin as "curecumin": From kitchen to clinic. **biochemical pharmacology**, v. 75, p. 787– 809, 2008.
- GÓSCINIAK, A.; PACZKOWSKA-WALENDOWSKA, M.; SKOTNICKA, A.; RUCHAŁA, M. A.; CIELECKA-PIONTEK, J. Can plant materials be valuable in the treatment of periodontal diseases? Practical review. **Pharmaceutics**, v. 13, p. 2185, 2021.
- GRBIC, J. T.; BLACK, D. M.; LYLES, K. W.; REID, D. M.; ORWOLL, E.; MCCLUNG, M.; C., B.-R.; SU, G. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: Data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. **The Journal of the American Dental Association**, v. 141, p. 1365-1370, 2010.
- HAMBLIN, M. R. Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes. **Curr. Opin. Microbiol.**, v. 33, p. 67-73, 2016.
- HANASONO, M. M.; MILITSAKH, O. N.; RICHMON, J. D.; ROSENTHAL, E. L.; WAX, M. K. Mandibulectomy and free flap reconstruction for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 139, p. 1135-1142, 2013.
- HAUKVIK, T.; BRUZELL, E.; KRISTENSEN, S.; TONNESEN, H. H. Photokilling of bacteria by curcumin in different aqueous preparations. Studies on curcumin and curcuminoids xxxvii. **Pharmazie**, v. 64, p. 666-673, 2009.
- HENRY, D. H.; COSTA, L.; GOLDWASSER, F. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. . **J. Clin. Oncol.**, v. 29, p. 1125, 2011.
- HOEFERT, S.; EUFINGER, H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 69, p. 362-380, 2011.
- IVANAGA, C.A.; MIESSI, D.M.J.; NUERNBERG, M.A.A.; CLAUDIO, M.M.; GARCIA, V.G.; THEODORO, L.H. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) with curcumin and LED, as an enhancement to scaling and root planing in the treatment of residual pockets in diabetic patients: A randomized and controlled split-mouth clinical trial. **Photodiagnosis Photodyn Ther.**, v. 27, p. 388-395, 2019.
- JOSHI, P.; JOSHI, S.; SEMWAL, D.; BISHT, A.; PALIWAL, S.; DWIVEDI, J.; SHARMA, S. Curcumin: An insight into molecular pathways involved in anticancer activity. **Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 2420-2457, 2021.
- JUDE, E. B.; BLAKYTTY, R.; J., B.; A.J., B.; M.W., F. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type i and ii in diabetic foot ulcer. **Diabetic Med J Br Diabetic Assoc**, v. 19, p. 440–447, 2002.
- JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcumin longa: A review of preclinical and clinical research. **Altern Med Rev**, v. 14, p. 141-153, 2009.
- KANT, V.; GOPAL, A.; KUMAR, D.; PATHAK, N. N.; M., R.; JANGIR, B. L.; TANDAN, S. K.; KUMAR, D. Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats. **J Surg Res**, v. 193, p. 978–988, 2015.
- KIM, J. W.; KONG, K. A.; KIM, S. J.; CHOI, S. K.; CHA, I. H.; KIM, M. R. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. **Bone**, v. 57, p. 201-205, 2013.
- KUNIN, C. M.; JOHANSEN, K. S.; WORNING, A. M.; DASCHNER, F. D. Report of a symposium on use and abuse of antibiotics worldwide. **Rev Infect Dis**, v. 12, p. 12-19, 1990.

- LEE, R.; SOHN, S.; SHIN, K.; KANG, M.; PARK, N.; KIM, R. Bisphosphonate inhibits the expression of cyclin a2 at the transcriptional level in normal human oral keratinocytes. **Int J Mol Med**, v. 40, p. 623–630, 2017.
- LEITE, D. V.; PAOLILLO, F. R.; PARMESANO, T. N.; FONTANA, C. R.; BAGNATO, V. S. Effect of photodynamic therapy with blue light and curcumin as mouth rinse for oral disinfection **Photomed Lasers Surg**, v. 32, p. 627-632, 2014.
- LITTLE, J. W.; FALACE, D. A.; MILLER, C. S.; RHODUS, N. L. Antibiotic prophylaxis in dentistry: An update. **Gen Dent**, v. 56, p. 20-28, 2008.
- LO, J. C.; O'RYAN, F. S.; GORDON, N. P.; YANG, J.; HUI, R. L.; MARTIN, D.; HUTCHINSON, M.; LATHON, P. V.; SANCHEZ, G.; SILVER, P.; CHANDRA, M.; MCCLOSKEY, C. A.; STAFFA, J. A.; WILLY, M.; SELBY, J. V.; GO, A. S. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 68, p. 243-253, 2010.
- LONE, P. A.; AHMED, S. W.; PRASAD, V.; AHMED, B. Role of turmeric in management of alveolar osteitis (dry socket): A randomised clinical study. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 8, p. 44-47, 2018.
- LOPEZ-JORNET, P.; CAMACHO-ALONSO, F.; MARTINEZ-CANOVAS, A.; MOLINA-MINANO, F.; GOMEZ-GARCIA, F.; VICENTE-ORTEGA, V. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: A study of the changes in the jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 69, p. 2488-2493, 2011.
- LUCKMAN, S. P.; HUGHES, D. E.; COXON, F. P.; GRAHAM, R.; RUSSELL, G.; ROGERS, M. J. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of gtp-binding proteins, including ras. **J Bone Miner Res**, v. 13, p. 581-589, 1998.
- MAAHS, M. P.; AZAMBUJA, A. A.; CAMPOS, M. M.; SALUM, F. G.; CHERUBINI, K. Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: A study in wistar rats. **Head Neck**, v. 33, p. 199-207, 2011.
- MAHMOUDI, H.; BAHADOR, A.; POURHAJIBAGHER, M.; ALIKHANI, MY. Antimicrobial Photodynamic Therapy: An Effective Alternative Approach to Control Bacterial Infections. **J Lasers Med Sci.**, v. 9, n. 3, p. 154-160, 2018.
- MARINO, K. L.; ZAKHARY, I.; ABDELSAYED, R. A.; CARTER, J. A.; O'NEILL, J. C.; KHASHABA, R. M.; ELSALANTY, M.; STEVENS, M. R.; BORKE, J. L. Development of a rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (bronj). **J Oral Implantol**, v. 38, p. 511-518, 2012.
- MARTINS, C. V. B.; DA SILVA, D. L.; NERES, A. T.; MAGALHÃES, T. F.; WATANABE, G. A.; MODOLO, L. V.; SABINO, A. A.; DE FÁTIMA, A.; DE RESENDE, M. A. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. **J Antimicrob Chemother**, v. 63, p. 337-339, 2009.
- MARX, R. E.; CILLO, J. E.; ULLOA, J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum ctx testing, prevention, and treatment. **Oral Maxillofac Surg**, v. 65, p. 2397-2410, 2007.
- MAULINA, T.; DIANA, H.; CAHYANTO, A.; AMALIYA, A. The efficacy of curcumin in managing acute inflammation pain on the post-surgical removal of impacted third molars patients: A randomised controlled trial. **J Oral Rehabil.**, v. 45, p. 677–683, 2018.
- MICHAILIDOU, M.; BROWN, H. K.; LEFLEY, D. V.; EVANS, A.; CROSS, S. S.; COLEMAN, R. E.; BROWN, N. J.; HOLEN, I. Microvascular endothelial cell responses in vitro and in vivo: Modulation by zoledronic acid and paclitaxel? . **J Vasc Res**, v. 47, p. 481-493, 2010.
- MIGLIORATI, C. A.; EPSTEIN, J. B.; ABT, E.; BERENSON, J. R. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: A narrative review. **Nat Rev Endocrinol**, v. 7, p. 34-42, 2011.

- MOGHADMTOUSI, S. Z.; KADIR, H. A.; HASSANDARVISH, P.; TAJIK, H.; ABUBAKAR, S.; ZANDI, K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **BioMed Researching Corporation**, v. 2014, p. 2014.
- MONTEIRO, M. H. D. A.; FRAGA, S. A. P. M. Fitoterapia na odontologia: Levantamento dos principais produtos de origem vegetal para saúde bucal. **Rev. Fitos**, v. 9, p. 253-303, 2015.
- MOZZATI, M.; GALLESIO, G.; ARATA, V.; POL, R.; SCOLETTA, M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. **Oral Oncol**, v. 48, p. 469-474, 2012.
- MYLONA, V.; ANAGNOSTAKI, E.; PARKER, S.; CRONSHAW, M.; LYNCH, E.; GROOTVELD, M. Laser-assisted apdt protocols in randomized controlled clinical trials in dentistry: A systematic review. **Dentistry Journal**, v. 8, p. 107, 2020.
- NEELAKANTAN, P.; CHENG, C. Q.; RAVICHANDRAN, V. Photoactivation of curcumin and sodium hypochlorite to enhance antibiofilm efficacy in root canal dentin. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 12, p. 108-114, 2015.
- ORY, S.; BRAZIER, H.; PAWLAK, G.; BLANGY, A. Rho gtpases in osteoclasts: Orchestrators of podosome arrangement. **Eur J Cell Biol**, v. 87, p. 469-477, 2008.
- OTTO, S.; SOTLAR, K.; EHRENFELD, M.; PAUTKE, C. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. **Med Case Rep**, v. 5, p. 477, 2011.
- PAGE, C. P.; BOHNEN, J. M.; FLETCHER, J. R.; MCMANUS, A. T.; SOLOMKIN, J. S.; WITTMANN, D. H. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. **Arch Surg**, v. 128, p. 79-88, 1993.
- PASCOAL, M. A.; MOURA, C. M.; JEREMIAS, F.; SOUZA, J. F.; BAGNATO, V. S.; GIUSTI, J. S.; SANTOS-PINTO, L. Longitudinal effect of curcumin-photodynamic antimicrobial chemotherapy in adolescents during fixed orthodontic treatment: A single-blind randomized clinical trial study. **Lasers Med. Sci.**, v. 30, p. 2059-2065, 2015.
- RAMPRASAD, C. Observation on the pharmacology of curcuma longa,. **Ind. J. Phys. and Pharm.**, v. 1, p. 136-143, 1957.
- RASMUSSEN, H. B.; CHRISTENSEN, S. B.; KVIST, L. P.; KARAZMI, A. A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal constituents of curcuma longa. **Planta Med**, v. 66, p. 396-398, 2000.
- ROCHA, M. P.; RUELA, A. L. M.; ROSA, L. P.; SANTOS, G. P. O.; ROSA, F. C. S. Antimicrobial photodynamic therapy in dentistry using an oil-in-water microemulsion with curcumin as a mouthwash. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 32, p. 101962, 2020.
- ROGERS, M. J.; CROCKETT, J. C.; COXON, F. P.; MONKKONEN, J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Bone**, v. 49, p. 34-41, 2011.
- RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; ASSAEL, L. A.; LANDESBURG, R.; MARX, R. E.; MEHROTRA, B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 67, p. 2-12, 2009.
- RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 73, p. 1879, 2014.
- RUJIRACHOTIWAT, A.; SUTTAMANATWONG, S. Curcumin upregulates transforming growth factor- β 1, its receptors, and vascular endothelial growth factor expressions in an in vitro human gingival fibroblast wound healing model. **BMC Oral Health**, v. 21, p. 535, 2021.
- SAAD, F.; BROWN, J. E.; POZNAK, C. V.; IBRAHIM, T.; STEMMER, S. M.; STOPECK, A. T.; DIEL, I. J.; TAKAHASHI, S.; SHORE, N.; HENRY, D. H.; BARRIOS, C. H.; FACON, T.; SENEAL, F.; FIZAZI, K.; ZHOU, L.; DANIELS, A.; CARRIÈRE, P.; DANSEY, R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis

- from three blinded active-controlled phase iii trials in cancer patients with bone metastases. **Annals of Oncology**, v. 23, p. 1341-1347, 2012.
- SANTINI, D.; ZOCCOLI, A.; GREGORJ, C.; DI CERBO, M.; IULIANI, M.; PANTANO, F.; ZAMARCHI, R.; SERGI, F.; FLAMMIA, G.; BUSCARINI, M.; RIZZO, S.; CICERO, G.; RUSSO, A.; VINCENZI, B.; AVVISATI, G.; TONINI, G. Zoledronic acid induces a significant decrease of circulating endothelial cells and circulating endothelial precursor cells in the early prostate cancer neoadjuvant setting. **Oncology**, v. 85, p. 342-347, 2013.
- SENEL, F. C.; KADIOGLU DUMAN, M.; MUCI, E.; CANKAYA, M.; PAMPU, A. A.; ERSOZ, S.; GUNHAN, O. Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 109, p. 385-391, 2010.
- SHANNON, J.; MODELEVSKY, S.; GRIPPO, A. A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **J Am Geriatr Soc**, v. 59, p. 2350-2355, 2011.
- SHEEDHAR, A.; SARKAR, I.; RAJAN, P.; PAI, J.; MALAGI, S. Comparative evaluation of the efficacy of curcumin gel with and without photo activation as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A split mouth clinical and microbiological study. **J Nat Sci Biol Med**, v. 6, p. 102-109, 2015.
- SHI, W.; LING, D.; ZHANG, F.; FU, X.; LAI, D.; ZHANG, Y. Curcumin promotes osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by inducing *egr1* expression. **Archives of Oral Biology**, v. 121, p. 104958, 2021.
- SIDDHARTH, M.; SINGH, P.; GUPTA, R.; SINHA, A.; SHREE, S.; SHARMA, K. A comparative evaluation of subgingivally delivered 2% curcumin and 0.2% chlorhexidine gel adjunctive to scaling and root planing in chronic periodontitis. **J. Contemp. Dent. Pract.**, v. 21, p. 494-499, 2020.
- SIDDIQI, A.; PAYNE, A. G.; ZAFAR, S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A medical enigma? **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 108, p. e1-8, 2009.
- SONIS, S. T.; WATKINS, B. A.; LYNG, G. D.; LERMAN, M. A.; ANDERSON, K. C. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. **Oral Oncol**, v. 45, p. 164-172, 2009.
- SOUZA, E.; ARAÚJO, J. S. M.; PIRES, A. C.; DOS SANTOS, E. J. L. Local delivery natural products to treat periodontitis: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, p. 4599-4619, 2021a.
- SOUZA, E. Q. M.; DA ROCHA, T. E.; TORO, L. F.; GUIATI, I. Z.; FREIRE, J. O. A.; ERVOLINO, E.; BRANDINI, D. A.; GARCIA, V. G.; THEODORO, L. H. Adjuvant effects of curcumin as a photoantimicrobial or irrigant in the non-surgical treatment of periodontitis: Systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 34, p. 102265, 2021b.
- STATKIEVICZ, C.; TORO, L. F.; DE MELLO-NETO, J. M.; DE SÁ, D. P.; CASATTI, C. A.; ISSA, J. P. M.; CINTRA, L. T. A.; DE ALMEIDA, J. M.; NAGATA, M. H.; GARCIA, V. G.; THEODORO, L. H.; ERVOLINO, E. Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats. **J Photochem Photobiol B**, v. 184, p. 7-17, 2018.
- TANIGUCHI, N.; OSAKI, M.; ONUMA, K.; ISHIKAWA, M.; RYOKE, K.; KODANI, I.; OKADA, F. Bisphosphonate-induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral fibroblasts: A pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **J Periodontol**, v. 7, p. 947-955, 2020.
- TERBY, S.; SHEREEF, M.; RAMANARAYANAN, V.; BALAKRISHNAN, B. The effect of curcumin as an adjunct in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. **Saudi Dental Journal**, v. 33, p. 375-385, 2021.
- THEODORO, L. H.; FERRO-ALVES, M. L.; LONGO, M.; NUERNBERG, M. A. A.; FERREIRA, R. P.; ANDREATI, A.; ERVOLINO, E.; DUQUE, C.; GARCIA, V. G. Curcumin

- photodynamic effect in the treatment of the induced periodontitis in rats. **Lasers Med. Sci.**, v. 32, p. 1783-1791, 2017.
- TSURUSHIMA, H.; KOKURYO, S.; SAKAGUCHI, O.; TANAKA, J.; TOMINAGA, K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in wistar rats. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 42, p. 1481-1487, 2013.
- TORO, L. F. **Avaliação do processo de reparo peri-implantar em ratas tratadas com dose oncológica ou dose osteoporótica de zoledronato**. 2019. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.
- TORO, L.F.; DE MELLO-NETO, J.M.; SANTOS, F.F.V.D.; FERREIRA, L.C.; STATKIEVICZ, C.; CINTRA, L.T.Â.; ISSA, J.P.M.; DORNELLES, R.C.M.; DE ALMEIDA, J.M.; NAGATA, M.J.H.; GARCIA, V.G.; THEODORO, L.H.; CASATTI, C.A.; ERVOLINO, E. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma on Tooth Extraction Site Prevents Occurrence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in Rats. **Sci Rep.**, v. 9, p. 22, 2019.
- UNNIKRISHNAN, M. K.; RAO, M. N. Inhibition of nitrite induced oxidation of hemoglobin by curcuminoids. **Pharmazie**, v. 50, p. 490-492, 1995.
- VASCONCELOS, A. C.; BERTI-COUTO, S. A.; AZAMBUJA, A. A.; SALUM, F. G.; FIGUEIREDO, M. A.; DA SILVA, V. D.; CHERUBINI, K. Comparison of effects of clodronate and zoledronic acid on the repair of maxilla surgical wounds - histomorphometric, receptor activator of nuclear factor-kb ligand, osteoprotegerin, von willebrand factor, and caspase-3 evaluation. **J Oral Pathol Med**, v. 41, p. 702-712, 2012.
- VILELA, M. G.; DOS SANTOS JÚNIOR, J. L.; CASTRO E SILVA, J. B. Determination of estrous cycle in rats by vaginal lavage. **Femina**, v. 35, p. 2007.
- WALTER, C.; PABST, A.; ZIEBART, T.; KLEIN, M.; AL-NAWAS, B. Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of huvec, fibroblasts and osteoblasts in vitro. **Oral Dis**, v. 17, p. 194-199, 2011.
- WAINWRIGHT, M. Princípios básicos da Terapia Fotodinâmica na infecção. In: Garcia, V. G.; Theodoro, L. H. **Lasers na Odontologia: uma visão clínica baseada em evidências científicas**. 1ed. São Paulo: Santos Publicações, v. 1, p. 221-30, 2021.
- WAINWRIGHT, M.; MAISH, T.; NONELL, S.; PLAETZER, K.; ALMEIDA, A.; TEGOS, G. P. Photoantimicrobials—are we afraid of the light? **The Lancet**, v. 17, p. 49-65, 2017.
- WAINWRIGHT, M. Photoantimicrobials and PACT: what's in an abbreviation? **Photochem Photobiol Sci.**, v. 18, n. 1, p. 12-14, 2019.
- WAINWRIGHT, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 42, n. 1, p. 13-28, 1998.
- WEHRHAN, F.; STOCKMANN, P.; NKENKE, E.; SCHLEGEL, K.; GUENTSCH, A.; WEHRHAN, T.; NEUKAM, F.; AMANN, K. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 112, p. 216-221, 2011.
- WEITZMAN, R.; SAUTER, N.; ERIKSEN, E. F.; TARASSOFF, P. G.; LACERNA, L. V.; DIAS, R.; ALTMEYER, A.; CSERMAK-RENNER, K.; MCGRATH, L.; LANTWICKI, L. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 62, p. 148-152, 2007.
- WILLIAMS, D. W.; VUONG, H. E.; KIM, S.; LENON, A.; HO, K.; HSIAO, E. Y. Indigenous microbiota protects against inflammation-induced osteonecrosis. **J Dent Res**, v. 99, p. 676–684, 2020.
- YAZICI, T.; KOÇER, G.; NAZIROGLU, M.; OVEY, I. S.; OZ, A. Zoledronic acid bevacizumab and dexamethasone-induced apoptosis, mitochondrial oxidative stress, and calcium signaling are decreased in human osteoblast-like cell line by selenium treatment. **Biol. Trace Elem Res.**, v. 184, p. 358-368, 2018.

- ZAFAR, S.; COATES, D. E.; CULLINAN, M. P.; DRUMMOND, B. K.; MILNE, T.; SEYMOUR, G. J. Zoledronic acid and geranylgeraniol regulate cellular behaviour and angiogenic gene expression in human gingival fibroblasts. **J Oral Pathol Med**, v. 43, p. 711-721, 2014.
- ZHANG, W.; GAO, L.; REN, W.; LI, S.; ZHENG, J.; LI, S.; JIANG, C.; YANG, S.; ZHI, K. The role of the immune response in the development of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Front. Immunol.**, v. 12, p. 2021.
- ZHOU, T.; CHEW, D.; LI, Q.; SUN, X.; SONG, Y.; WANG, C. Curcumin inhibits inflammatory response and bone loss during experimental periodontitis in rats. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 71, p. 349–356, 2013.
- ZIEBART, T.; ZIEBART, J.; GAUSS, L.; PABST, A.; ACKERMANN, M.; SMEETS, R.; KONERDING, M. A.; WALTER, C. Investigation of inhibitory effects on epc-mediated neovascularization by different bisphosphonates for cancer therapy. **Biomed Rep**, v. 1, p. 719-722, 2013.

Anexos