

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/06/2027.



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

MATEUS TORRES E SILVA

**Estudo in vivo do efeito de diferentes apresentações de
ozônio no reparo peri-implantar de ratos tratados com
ácido zoledrônico**

**Araçatuba - SP
2026**

MATEUS TORRES E SILVA

**Estudo in vivo do efeito de diferentes apresentações de
ozônio no reparo peri-implantar de ratos tratados com
ácido zoledrônico**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial

Orientador: Prof. Dr. Francisley Ávila Souza

**Araçatuba - SP
2026**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S586e	Silva, Mateus Torres e. Estudo in vivo do efeito de diferentes apresentações de ozônio no reparo peri-implantar de ratos tratados com ácido zoledrônico / Mateus Torres e Silva. – Araçatuba, 2026 73 f. : il. ; tab. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba Orientador: Prof. Francisley Ávila Souza 1. Ozônio 2. Osteonecrose 3. Bifosfonatos. 4. Ácido zoledrônico I. T. Black D7 CDD 617.6
-------	--

Ana Claudia M. Grieger Manzatti CRB-8/6315

*Dedico este trabalho à minha mãe,
Tatiana de Sousa Torres Silva, que
abdicou dos próprios sonhos para que eu
pudesse realizar os meus.*

AGRADECIMENTOS

“Tudo o que fizerem, façam de todo o coração, como para o Senhor, e não para os homens, sabendo que receberão do Senhor a recompensa da herança.” (Colossenses 3:23). Agradeço primeiramente a **Deus** pelo dom da vida, pela sabedoria concedida e pelo discernimento para trilhar este caminho, conforme sua boa e perfeita vontade.

Agradeço à minha mãe, **Tatiana de Sousa Torres Silva**, que tantas vezes abdicou dos seus próprios sonhos para tornar os meus possíveis. Ao meu pai, **Edilson de Sousa e Silva**, que, mesmo à distância, nunca soltou minha mão, acreditando em mim e investindo no meu potencial. Ao meu padrasto, **Waldenício Martins da Silva**, que, com suas palavras sábias, sempre me ofereceu conselhos, companheirismo e bom humor ao longo desta jornada.

À minha avó, **Teresinha de Sousa Vieira Torres**, minha coluna de oração, intercedendo por mim em todo tempo. Sua preocupação, carinho e cuidado sempre me trouxeram conforto. À **Laura Ruth Pereira Torres**, minha prima-irmã, com quem tive o privilégio de crescer e amadurecer. Obrigado por iluminar meus dias. Ao meu irmão, **Guilherme Augusto Martins Silva**, agradeço por todo cuidado e preocupação de irmão mais velho. Sou grato por todo o esforço em me fazer sentir em casa e por nunca deixar que nada me faltasse. Aos meus irmãos **Davi de Sousa e Silva** e **Jonas de Lima Silva**, que sempre me trazem alegria. Sou feliz por poder ser exemplo para vocês, espero sempre inspirá-los da melhor forma possível. Á todos **familiares e amigos de Teresina** que sempre torceram por mim, muito obrigado!

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Francisley Ávila Souza**, pela confiança depositada em mim, pelo apoio constante e por todas as oportunidades que me proporcionou ao longo desta trajetória. Sou profundamente grato pelos ensinamentos, pelos conselhos sábios e, principalmente, por acreditar no meu potencial. Sua presença ultrapassa a orientação acadêmica; o senhor se tornou uma das minhas maiores referências de vida. Saber que posso contar com sua compreensão, acolhimento e apoio em qualquer situação tornou essa caminhada muito mais leve. Tenho enorme admiração e gratidão pela forma generosa e humana com que sempre me tratou, como um verdadeiro pai.

À banca examinadora, **Prof^a. Dr^a. Roberta Okamoto e Prof. Dr. Bruno Coelho Mendes**, pela valiosa contribuição para a finalização deste trabalho. É uma honra tê-los em minha banca, pois tenho grande admiração por ambos.

Ao meu grupo de pesquisa, com quem convivo diariamente, expresso minha gratidão: à **Maria Eduarda de Freitas Santana Oliveira**, por me guiar de forma paciente, ensinar as metodologias, e trazer leveza, alegria e apoio em todos os momentos; à **Maísa Pereira da Silva**, pelo incentivo constante, engajamento e por sempre estar disposta a me orientar e ajudar em tudo que precisei. Serei sempre grato por toda atenção e apoio ao longo dessa caminhada; ao **Paulo Matheus Honda Tavares**, pela parceria de sempre; à **Laís Kawamata de Jesus**, por quem tive a oportunidade de aprender muito em sua reta final; à **Letícia Gabriella Rodrigues de Souza**, amiga com quem construímos uma troca genuína de aprendizado mútuo. Agradeço, ainda, aos demais integrantes do grupo OBReSC em especial à **Karen Yasmin Martins do Nascimento Queiroz Bichiarov**, **Mylene Fernanda de Oliveira Santos** e **Maria Júlia Barbosa Ferreira**, que chegaram para somar nessa reta final, sou grato pela parceria, apoio e contribuições que tornaram esta jornada mais rica.

À minha grande amiga de vida, **Ynara Maria Gomes de Sousa**, meu obrigado por estar sempre comigo sendo força, companhia e abrigo. Agradeço ainda pelos laços de amizades construídos em Araçatuba, em especial à **Luccas Michéa**, **Matheus Henrique Ragghianti**, **Arthur Henrique Alécio Viotto**, **Juliana Aguiar Meira**, **Camila Cerantula** e **Luma Vendrame**. Supreendentemente, as diferenças originaram uma amizade leve, sincera e que saltam os muros da pós-graduação. Sou grato por todo companheirismo e por tornarem essa fase muito mais especial.

À **Natalia dos Santos Sanches**, por todo apoio, cuidado e delicadeza comigo ao longo dessa caminhada. Sou imensamente grato por todo suporte durante minha ida para Viena, tornando esse processo mais leve e confortável. Sua calma e acolhimento me ajudaram a superar muitas inseguranças, especialmente nos momentos em que pensei que nada daria certo. Você me inspira profundamente, tanto como cientista quanto como pessoa

Aos meus amigos também do **mestrado Francieli Flores**, **Ana Paula Miranda**, **João Paulo Schmitt**, **Milena Gomes** e a todos os alunos da pós-graduação, com quem tive a oportunidade de aprender e também compartilhar conhecimento. Aos

professores, funcionários e pacientes da pós, deixo minha sincera gratidão por cada troca, colaboração e confiança.

À **Medical University of Vienna**, agradeço pelo aceite no Research Fellow e pela oportunidade de vivenciar a experiência da internacionalização. Ao **Prof. Dr. Reinhard Gruber**, meu coorientador no exterior, meu sincero obrigado por me receber com tanto carinho e disposição, por cada ensinamento e por abrir minha mente para novas possibilidades dentro da pesquisa. Obrigado pelos insights e pela forma profunda e reflexiva com que interpreta a ciência, sempre trazendo um olhar quase filosófico para os resultados e me fazendo enxergar a pesquisa de maneira crítica e ampla. À **Carina Kampleitner**, um agradecimento especial e profundo por ter cuidado de mim desde o primeiro dia em Viena, pela paciência infinita, pela generosidade em compartilhar seu conhecimento e por estar ao meu lado em todos os momentos da minha estadia. Você foi base, apoio e exemplo diário. À **Anna Reisinger**, técnica do Laboratório Karl Donath, que com toda delicadeza me ensinou o protocolo laboratorial e sempre esteve disposta a ajudar.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP**, na pessoa do diretor **Prof. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem**, agradeço por todo suporte acadêmico, estrutural e institucional oferecido. Esta instituição me proporcionou inúmeras oportunidades de crescimento pessoal e profissional. Tenho orgulho de fazer parte dessa universidade, que contribuiu de maneira fundamental para minha formação como pesquisador e pessoa.

À **todos os técnicos e funcionários** desta instituição, em especial a **Marco Ianner, Paulo Gratão, Lucas Sousa e Renato**, que participaram ativamente das etapas laboratoriais e/ou administrativas desta trajetória. Sou muito grato pela colaboração e dedicação de cada um de vocês.

Aos Professores **Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior, Dr. André Luis da Silva Fabris e Dr. Osvaldo Magro Filho**, agradeço pelas orientações no serviço hospitalar e por todos os ensinamentos compartilhados. A vivência nos plantões foi fundamental para minha formação acadêmica, técnica e humana. Agradeço também a todos os funcionários e pacientes da **Santa Casa e Unimed**, por fazerem parte dessa etapa.

Ao **Prof. Sergio Bruzadelli Macedo**, agradeço por compartilhar sua ampla experiência e conhecimentos sobre ozonioterapia, contribuindo de maneira fundamental para o desenvolvimento e delineamento experimental deste trabalho.

Aos **animais** utilizados nesta pesquisa, *in memoriam*, por contribuírem de forma indispensável para o avanço da ciência.

Ao **Laboratório Multiusuário da FOA-UNESP** e à FINEP (FINEP/CT-INFRA – Convênio FINEP: 01.12.0530.00 – PROINFRA 01/2011), agradeço pela realização das análises de microtomografia computadorizada das amostras, fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001. Agradeço pelo incentivo na forma de bolsa de Mestrado, no período de 01/03/2024 a 30/11/2024 .

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro na forma de bolsa de Mestrado, concedido por meio do Processo nº 2024/11004-1 no período de 01/12/2024 a 01/07/2026 e pela oportunidade de internacionalização por meio da Bolsa de Estágio e Pesquisa no Exterior – BEPE, no período de 08/08/2025 a 07/12/2025 sob Processo nº 2025/07918-0. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do autor e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

*“Segue o teu destino, rega as tuas
plantas, ama as tuas rosas. O resto é a
sombra de árvores alheias”*

Fernando Pessoa

RESUMO

SILVA, M. T. **Estudo in vivo do efeito de diferentes apresentações de ozônio no reparo peri-implantar de ratos tratados com ácido zoledrônico**. 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

Embora a ozonioterapia apresente efeitos promissores sobre o reparo ósseo e tecidual, seus efeitos no contexto da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos durante a instalação de implantes ainda não estão completamente esclarecidos. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da ozonioterapia em modelo experimental tratado com ácido zoledrônico. Inicialmente, foi conduzida uma revisão sistemática, nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus e Web of Science, incluindo estudos em modelos animais tratados com ácido zoledrônico (AZ) e submetidos à ozonioterapia local ou sistêmica. Seis estudos foram incluídos, todos utilizando modelos em ratos. Em geral, os estudos demonstraram melhora do reparo ósseo e maior área de osso vital nos grupos tratados com ozônio quando comparados aos tratados apenas com AZ. Entretanto, a maioria dos estudos apresentou risco de viés incerto devido às limitações metodológicas. Posteriormente, foi conduzido um estudo experimental in vivo utilizando um novo modelo de implante imediato em ratos Wistar machos (n=80), distribuídos em cinco grupos: SAL (solução salina), ZOL (AZ), GG (ozônio gasoso), GO (óleo ozonizado) e GGO (combinação de gás e óleo). Após exodontia do primeiro molar inferior direito e instalação imediata de implantes, as terapias com ozônio foram aplicadas localmente durante quatro semanas. Após 28 dias, foram realizadas análises clínica, biomecânica, topográfica das superfícies dos implantes, microtomográfica, histológica e histomorfométrica. Os grupos GG e GGO apresentaram menor gravidade no estadiamento clínico quando comparados ao ZOL ($p<0,05$). ZOL apresentou maior média para o torque de remoção, porém sem diferença estatística ($p<0,05$). Maiores concentrações de cálcio e fósforo foram detectadas em GO e GG. O volume ósseo foi significativamente maior nos grupos GO ($p=0,014$) e GG ($p=0,018$), quando comparados ao grupo controle negativo SAL. Para os demais parâmetros da microarquitetura óssea, não foram observadas diferenças estatísticas. GO apresentou maior neoformação óssea quando comparado ao SAL ($p<0,05$), enquanto os grupos submetidos à ozonioterapia apresentaram maior área óssea total ($p<0,05$), além de maior preservação da

vitalidade óssea. Com relação ao contato osso-implante observaram-se valores semelhantes entre os grupos ($p>0,05$). Diante dos resultados obtidos, conclui-se que a ozonioterapia foi capaz de modular positivamente o reparo peri-implantar em modelo experimental tratado com ácido zoledrônico.

Palavras-chave: ozônio; osteonecrose; bifosfonatos; ácido zoledrônico.

ABSTRACT

SILVA, M. T. **In vivo study of the effect of different ozone presentations on peri-implant repair in rats treated with zoledronic acid.** 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

Although ozone therapy has shown promising effects on bone and soft tissue healing, its effects in the context of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) during implant placement remain unclear. This study aimed to evaluate the effects of ozone therapy in an experimental model treated with zoledronic acid (ZA). Initially, a systematic review was conducted using the MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science, including animal studies treated with ZA and subjected to local or systemic ozone therapy. Six studies were included, demonstrated improved bone healing and greater areas of vital bone in ozone-treated groups compared with groups treated with ZA alone. However, most studies presented an unclear risk of bias due to methodological limitations. Subsequently, an *in vivo* experimental study was conducted using a novel immediate implant placement model in male Wistar rats ($n=80$), distributed into five groups: SAL (saline solution), ZOL (ZA), GG (ozone gas), GO (ozone oil), and GGO (combination of gas and oil). Following extraction of the right mandibular first molar and immediate implant placement, ozone therapies were locally applied for four weeks. After 28 days, clinical, biomechanical, implant surface topographic, microtomographic and histomorphometric analyses were performed. The GG and GGO groups showed lower clinical staging severity compared with ZOL ($p<0.05$). ZOL presented the highest mean removal torque value, although no significant differences were observed among groups ($p>0.05$). Higher concentrations of calcium and phosphorus were detected in GO and GG. Bone volume was significantly greater in GO and GG ($p<0.05$) compared with the control group SAL. GO exhibited greater new bone formation than SAL ($p<0.05$), whereas all ozone-treated groups showed greater total bone area ($p<0.05$) and better preservation of bone vitality. Bone-implant contact values were similar among groups ($p>0.05$). In view results concluded that ozone therapy positively modulated peri-implant healing in a ZA-treated experimental model.

Keywords: ozone; osteonecrosis; bisphosphonates; zoledronic acid.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

Figura 1 – Fluxograma PRISMA descrevendo o processo de seleção do estudo 27

Figura 2 – Avaliação do risco de viés dos estudos por meio da ferramenta SYRCLE 28

Capítulo 2

Figura 1 – Imagens representativas das etapas experimentais. (A) Desenho do estudo e cronograma experimental; (B) Ligadura de algodão colocada no primeiro molar inferior direito; (C) Ligadura em posição após 7 semanas, coberta por biofilme e apresentando sinais clínicos de inflamação (edema e sangramento); (D) Implante com geometria similar à utilizada na prática clínica; (E) Aplicação de óleo ozonizado no alvéolo pós-exodôntico; (F) Infiltração de ozônio gasoso após exodontia (G) Implante instalado no alvéolo distal; (H) Sutura favorecendo cicatrização por primeira intenção 47

Figura 2 – Regiões de interesse para análise clínica, microtomográfica e histológica. (A) Imagem representativa da medida linear de exposição óssea; (B) e (C) Imagens ilustrativas da ROI para análise microtomográfica correspondente a um cilindro de 1,94mm de diâmetro envolvendo o implante; (D). Ilustração da ROI para análise histométrica 51

Figura 3 - Imagens representativas da análise clínica aos 28 dias pós-operatórios nos diferentes grupos experimentais. (A) SAL: grupo solução salina; (B) ZOL: grupo ácido zoledrônico; (C) GO: óleo ozonizado; (D) GG: ozônio gasoso; (E) GGO: gás e óleo ozonizado 52

Figura 4 - Gráficos representativos da média e desvio padrão do estágio clínico e torque de remoção. (A) Classificação clínica peri-implantar; (B) Valores máximos de torque reverso registrados em Ncm aos 28 dias pós-operatórios. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$ 53

Figura 5 - Imagens representativas da microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de raios X por dispersão de energia (EDS) das superfícies dos implantes removidos após 28 dias 54

Figura 6 - Gráficos representativos da média e desvio padrão dos parâmetros avaliados na análise microtomográfica quantitativa (volume ósseo, 56

porcentagem de volume ósseo, espessura trabecular, número de trabéculas, separação trabecular, porosidade total) e imagens representativas do corte coronal ilustrando a microarquitetura óssea peri-implantar

Figura 7 - Imagens histológicas representativas dos grupos experimentais 59

Figura 8 - Imagens histológicas representativas da vitalidade óssea e 60
osteogênese periosteal nos grupos experimentais

Figura 9 - Gráficos representativos da média e desvio padrão dos parâmetros 61
histomorfométricos referentes a área óssea total, área óssea neoformada e
contato osso-implante

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Tabela 1 - Estratégia de busca para cada base de dados 21

Tabela 2 - Características dos estudos experimentais sobre o efeito do ozônio em modelos animais tratados com AZ 25

Capítulo 2

Tabela 1 – Critérios para estadiamento clínico de OMIM em modelo animal 48

Tabela 2 – Média e desvio padrão dos parâmetros avaliados na μ -CT 55

Tabela 3 – Média e desvio padrão dos parâmetros histomorfométricos 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%AON	Porcentagem de área óssea neoformada
%AOT	Porcentagem de área óssea total
%BIC	Porcentagem de contato osso-implante
μ-CT	Microtomografia computadorizada
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ARRIVE	Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments
AZ	Ácido zoledrônico
BFs	Bifosfonatos
BV	Volume ósseo
BV/TV	Porcentagem de volume ósseo
C	Carbono
Ca	Cálcio
EDS	Espectrometria de energia dispersiva de raios X
ERE	Eventos relacionados ao esqueleto
GG	Grupo ozônio gasoso
GGO	Grupo gás e óleo ozonizado
GO	Grupo óleo ozonizado
MAR	Taxa de aposição mineral
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
O	Oxigênio
OCN	Osteocalcina
OMIM	Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos
P	Fósforo
Po.tot	Porosidade total
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
ROI	Região de interesse
S	Enxofre
SAL	Grupo solução salina
Tb.N	Número de trabéculas
Tb.Sp	Separação trabecular

Tb.Th	Espessura trabecular
Ti	Titânio
Ti-cp	Titânio comercialmente puro
ZOL	Grupo ácido zoledrônico

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO 1 – EFEITO DA OZONIOTERAPIA NO TECIDO ÓSSEO TRATADO COM ÁCIDO ZOLEDRÔNICO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS IN VIVO	18
1.1 Resumo	18
1.2 Introdução	19
1.3 Metodologia	20
1.3.1 Registro do protocolo e questão norteadora	20
1.3.2 Estratégia de Busca	20
1.3.3 Seleção dos estudos	22
1.3.4 Critérios de elegibilidade	233
1.3.5 Extração de dados	23
1.3.6 Avaliação do risco de viés	23
1.4 Resultados	24
1.4.1 Seleção e caracterização dos estudos	24
1.4.2 Risco de viés	27
1.4.3 Ozonioterapia melhora os desfechos clínicos do reparo alveolar durante terapia antirreabsortiva	28
1.4.4 O ozônio promove a neoformação óssea e aumenta a vitalidade óssea em modelos animais tratados com AZ	29
1.4.5 Efeito da ozonioterapia associada ao AZ na manutenção da microarquitetura óssea	29
1.4.6 Influência da ozonioterapia sobre a taxa de aposição mineral em animais tratados com AZ	30
1.4.7 Outros achados	30
1.5 Discussão	31
1.6 Conclusão	34
1.7 Referências	34
2 CAPÍTULO 2 – OZONIOTERAPIA LOCAL COMO ESTRATÉGIA PREVENTIVA PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS EM MODELO EXPERIMENTAL DE IMPLANTE IMEDIATO	40
2.1 Resumo	40
2.2 Introdução	41
2.3 Metodologia	43

2.3.1 Animais	43
2.3.2 Aplicação do ácido zoledrônico	43
2.3.3 Ligadura para indução de periodontite experimental	43
2.3.4 Extração dentária e instalação dos implantes	44
2.3.5 Grupos experimentais	44
2.3.6 Eutanásia	46
2.3.7 Análise Clínica	47
2.3.8 Análise Biomecânica	48
2.3.9 Caracterização topográfica da superfície dos implantes removidos por contra-torque	488
2.3.10 Análise microtomográfica (μ -CT)	48
2.3.11 Análise Histológica e Histomorfométrica	49
2.3.12 Análise Estatística	50
2.4 Resultados	51
2.4.1 Ozônio gasoso isolado ou combinado ao óleo ozonizado melhora o reparo de tecido mole e reduz a severidade clínica da OMIM	51
2.4.2 Ozonioterapia local não altera a estabilidade tardia do implante durante terapia antirreabsortiva	51
2.4.3 Caracterização topográfica revela aumento de material biológico peri-implantar nos grupos tratados com ozônio e AZ	52
2.4.4 Caracterização da microarquitetura óssea peri-implantar	53
2.4.5 Ozonioterapia modula o microambiente peri-implantar, reduzindo a osteólise e preservando a qualidade óssea	55
2.4.6 Análise histomorfométrica do tecido peri-implantar	57
2.5 Discussão	60
2.6 Conclusão	64
2.7 Referências	64
ANEXOS	71

2.6 Conclusão

A ozonioterapia local modulou positivamente o reparo peri-implantar no modelo experimental de osteonecrose induzida por ácido zoledrônico. A preservação da vitalidade e do volume ósseo, associada ao adequado fechamento da ferida, reforça o potencial da ozonioterapia como estratégia promissora para a prevenção da OMIM, durante instalação de implantes. No entanto, ainda são necessários estudos complementares para estabelecer protocolos ideais de ozonioterapia e consolidar sua aplicabilidade clínica.

2.7 Referências

- Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 2013;92(3):279-83. doi: 10.1177/0022034512472335.
- Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1741-7.
- Akdeniz SS, Beyler E, Korkmaz Y, Yurtcu E, Ates U, Araz K, et al. The effects of ozone application on genotoxic damage and wound healing in bisphosphonate-applied human gingival fibroblast cells. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):867-73. doi: 10.1007/s00784-017-2163-6.
- Andersen SWM, Hindocha NV, Poulsen I, Schliephake H, Jensen SS. Medication-related osteonecrosis of the jaws in patients on antiresorptive medication with dental implants. a scoping review. *Clin Oral Implants Res*. 2025;36(10):1173-201. doi: 10.1111/clr.14453.
- Bocci V, Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J Biochem Mol Toxicol*. 2006;20(3):133-8. doi: 10.1002/jbt.20124.
- Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004;13(1):3-11. doi: 10.1080/0962935062000197083.

Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006;37(4):425-35. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.08.006.

Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. J Bone Miner Res. 2010 Jul;25(7):1468-86. doi: 10.1002/jbmr.141.

Bujila A, Silva DNA, Monajemzadeh S, Silveira TM, Elzakra N, Casarin M, et al Peri-implant inflammation increases the risk of osteonecrosis in mice treated with bisphosphonate. J Periodontol. 2025;96(8):894-905. doi: 10.1002/JPER.24-0760.

Buyuk SK, Ramoglu SI, Sonmez MF. The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. Eur J Orthod. 2016;38(3):281-5. doi: 10.1093/ejo/cjv045.

Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current understanding of the pathophysiology of osteonecrosis of the jaw. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(5):584-95. doi: 10.1007/s11914-018-0474-4.

Curra C, Cardoso CL, Ferreira Júnior O, Curi MM, Matsumoto MA, Cavenago BC, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Introduction of a new modified experimental model. Acta Cir Bras. 2016;31(5):308-13. doi: 10.1590/S0102-8650201600500000003.

Delanora LA, Lima Neto TJ, Rocha TE, Silveira GRC, Levin L, Shibli JA, et al. Systemic ozone therapy improves oral hard and soft tissue healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): a study in senescent female rats. Biomedicines. 2025;13(5):1248. doi: 10.3390/biomedicines13051248.

Di Fede O, Del Gaizo C, Panzarella V, La Mantia G, Tozzo P, Di Grigoli A, et al. Ozone infiltration for osteonecrosis of the jaw therapy: a case series. J Clin Med. 2022;11(18):5307. doi: 10.3390/jcm11185307. 7.

Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M, Bassorgun I, Ozler M, Oter S, et al. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43(6):777-83. doi: 10.1016/j.ijom.2013.12.007.

Faccini M, Agostini F, Drieu T, Campos FUF, Garcez A, Carinhena GF, et al. Preliminary histological evaluation of the application of ozone in the first days of orthodontic force induction in animal model. *Eur J Dent.* 2022;16(1):122-9. doi: 10.1055/s-0041-1731886.

Formiga MC, Martins I, Randazzo A, Guimarães C, Faverani L. Full-arch rehabilitation using implant-guided surgery and ozone therapy to prevent complications in a systemically compromised patient. *Cureus.* 2024;16(12):e76251. doi: 10.7759/cureus.76251.

Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RMR, Marcantonio E Jr, Orrico SRP. Effect of 17 β -estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol.* 2007;78(7):1316-21. doi: 10.1902/jop.2007.060390.

Goker F, Donati G, Gallo F, Sparaco A, Rania V, Busa A, et al. Ozone infiltration as an adjunctive treatment to piezoelectric surgery in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: case series of 29 patients. *Oral Maxillofac Surg.* 2024;28(3):1197-207. doi: 10.1007/s10006-024-01246-x.

Grabowski P. Physiology of bone. *Endocr Dev.* 2015;28:33-55. doi: 10.1159/000380991.

Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw: a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(6):477-85. doi: 10.1016/j.oooo.2018.08.015.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.

Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(4):256-60. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.010.

Kim T, Kim S, Song M, Lee C, Yagita H, Williams DW, et al. Removal of pre-existing periodontal inflammatory condition before tooth extraction ameliorates medication-

related osteonecrosis of the jaw-like lesion in mice. *Am J Pathol.* 2018;188(10):2318-27. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.019.

Kniha K, Bock A, Peters F, Magnuska ZA, Gremse F, Möhlhenrich SC, et al. Microstructural volumetric analysis of the jaw following dental implantation under systemic bisphosphonate delivery: an in vivo and ex vivo rat study. *J Periodontol.* 2021;92(7):66-75. doi: 10.1002/JPER.20-0547.

Lončar Brzak B, Horvat Aleksijević L, Vindiš E, Kordić I, Granić M, Vidović Juras D, et al. Osteonecrosis of the jaw. *Dent J.* 2023;11(1):23. doi: 10.3390/dj11010023.

Maluf G, Caldas RJ, Fregnani ER, Santos PSS. A rare case of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Int J Implant Dent.* 2019;5(1):34. doi: 10.1186/s40729-019-0188-0.

Miyasawa EM, Ervolino E, Cardoso JM, Theodoro LH, Silveira GRC, Molon RS, et al. Effects of systemic ozone administration on the fresh extraction sockets healing: a histomorphometric and immunohistochemical study in rats. *J Appl Oral Sci.* 2024;32:e20230412. doi: 10.1590/1678-7757-2023-0412.

Murshed M. Mechanism of bone mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):a031229. doi: 10.1101/cshperspect.a031229.

Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18(2):218-23.

Özalp Ö, Göksu O, Toru HS, Altay MA, Sindel A. Comparing the effects of low-level laser therapy and gaseous ozone as a preventive measure on medication-related osteonecrosis of the jaws following tooth extraction: a rat model. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):359. doi: 10.1186/s40001-024-01907-3.

Özalp Ö, Sindel A, Altay MA, Özbudak İH, Bilgin B, Kocabalkan B, et al. Comparative evaluation of the efficacy of ozone therapy and low level laser therapy on oral mucosal wound healing in rat experimental model. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(6):e670-4. doi: 10.1016/j.jormas.2022.03.018.

Pchepiorka R, Moreira MS, Lascane NADS, Catalani LH, Allegrini S Jr, Lima NB, et al. Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats. *Arch Oral Biol*. 2020;119:104889. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104889.

Pereira-Silva M, Hadad H, Jesus LK, Oliveira MEFS, Almeida JM, Nímia HH, et al. Ozone therapy effect in medication-related osteonecrosis of the jaw as prevention or treatment: microtomographic, confocal laser microscopy and histomorphometric analysis. *Clin Oral Investig*. 2024;28(2):151. doi: 10.1007/s00784-024-05547-z.

Queiroz TP, Souza FÁ, Guastaldi AC, Margonar R, Garcia-Júnior IR, Hochuli-Vieira E. Commercially pure titanium implants with surfaces modified by laser beam with and without chemical deposition of apatite: biomechanical and topographical analysis in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(8):896-903. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02471.x.

Randi CJ, Heiderich CMC, Serrano RV, Morimoto S, Moraes LOC, Campos L, et al. Use of ozone therapy in implant dentistry: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg*. 2024;28(1):39-49. doi: 10.1007/s10006-023-01149-3.

Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol*. 2011;47(3):185-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.01.002.

Ripamonti CI, Maniezzo M, Boldini S, Pessi MA, Mariani L, Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates: preliminary data. *J Bone Oncol*. 2012;1(3):81-7. doi: 10.1016/j.jbo.2012.08.001.

Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws: 2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(5):920-43. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.

Schwarz F, Becker K, Lukman F, Müller KM, Sarabhai V, Rauch N, et al. Influence of antiresorptive/antiangiogenic therapy on the extension of experimentally induced peri-

implantitis lesions. *Clin Oral Investig.* 2023;27(6):3009-19. doi: 10.1007/s00784-023-04904-8.

Sharma D, Hamlet S, Vaquette C, Petcu EB, Ramamurthy P, Ivanovski S. Local delivery of hydrogel encapsulated vascular endothelial growth factor for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Sci Rep.* 2021;11(1):23371. doi: 10.1038/s41598-021-02637-w.

Shekhar A, Srivastava S, Kumar Bhati L, Chaturvedi A, Singh S, Agarwal B, et al. An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implants. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107588. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107588.

Silva MC, Delamura IF, Simon MES, Barbosa S, Ting DT, Bechara K, et al. Is there an ideal concentration of ozonized oil for the prevention and modulation of zoledronate-induced mandibular osteonecrosis? A study on senescent rats. *J Funct Biomater.* 2024a;15(12):353. doi: 10.3390/jfb15120353.

Silva WPPD, Santos JMFE, Souza MC, Barbosa S, Santos AMS, Ervolino E, et al. Ozone therapy improves early stages of osseointegration in ovariectomized rats. *J Appl Oral Sci.* 2024b;32:e20230172. doi: 10.1590/1678-7757-2023-0172.

Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Umeda M, Sakamoto Y, Yamashita Y, et al. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):17226. doi: 10.1038/s41598-021-96480-8.

Souza FA, Queiroz TP, Guastaldi AC, Garcia-Júnior IR, Magro-Filho O, Nishioka RS, et al. Comparative in vivo study of commercially pure Ti implants with surfaces modified by laser with and without silicate deposition: biomechanical and scanning electron microscopy analysis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2013;101(1):76-84. doi: 10.1002/jbm.b.32818.

Statkievicz C, Toro LF, Mello-Neto JM, Sá DP, Casatti CA, Issa JPM, et al. Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats. *J Photochem Photobiol B.* 2018;184:7-17. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004.

Sulaiman N, Fadhul F, Chrcanovic BR. Bisphosphonates and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Materials*. 2023;16(18):6078. doi: 10.3390/ma16186078.

Torres-Silva M, Pereira-Silva M, Oliveira MEFS, Hadad H, Poli PP, Macedo SB, et al. Current evidence on the effects of ozone therapy on bone repair in animal models treated with zoledronic acid: state of the art. *Oral Dis*. 2025;31(12):3508-9. doi: 10.1111/odi.70016.

Valacchi G, Zanardi I, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Sticozzi C, et al. Ozonated oils as functional dermatological matrices: effects on the wound healing process using SKH1 mice. *Int J Pharm*. 2013;458(1):65-73. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.039.

Williams DW, Ho K, Lenon A, Kim S, Kim T, Gwack Y, et al. Long-term ligature-induced periodontitis exacerbates development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in mice. *J Bone Miner Res*. 2022;37(7):1400-10. doi: 10.1002/jbmr.4614.

Zafar S, Coates DE, Cullinan MP, Drummond BK, Milne T, Seymour GJ. Zoledronic acid and geranylgeraniol regulate cellular behaviour and angiogenic gene expression in human gingival fibroblasts. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(9):711-21. doi: 10.1111/jop.12181.

Ziebart T, Halling F, Heymann P, Neff A, Blatt S, Jung J, et al. Impact of soft tissue pathophysiology in the development and maintenance of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Dent J*. 2016;4(4):36. doi: 10.3390/dj4040036.