

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 26/02/2027

ARTHUR HENRIQUE ALÉCIO VIOTTO

**INFLUÊNCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA
OZONIOTERAPIA SISTÊMICA NA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS EM RATAS
SENESCENTES**

ARTHUR HENRIQUE ALÉCIO VIOTTO

**INFLUÊNCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA
OZONIOTERAPIA SISTÊMICA NA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS EM RATAS
SENESCENTES**

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

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

Orientadora: Prof. Dr^a Ana Paula Farnezi Bassi

**Araçatuba - SP
2026**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

V799i	Viotto, Arthur Henrique Alécio. Influência da fotobiomodulação e da ozonioterapia sistêmica na osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos em ratas senescentes / Arthur Henrique Alécio Viotto. – Araçatuba, 2026 71 f. : il. ; tab. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba Orientadora: Profa. Ana Paula Farnezi Bassi 1. Regeneração óssea 2. Ozônio 3. Osteoporose I. T. Black D7 CDD 617.6
-------	--

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

*Dedico este trabalho aos meus pais Ana Paula
Alécio Viotto e Giuliano de Faria Veiga Viotto.
Seu suor e dedicação me possibilitaram alcançar
este sonho.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, acima de tudo, pela graça da vida! Obrigado, Senhor, por sua misericórdia e por me permitir trilhar pelos caminhos que me trouxeram até aqui. Obrigado por ser um Deus que não cansa de amar cada filho seu.

A **Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho (FOA / UNESP)”** na pessoa do atual diretor Prof. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem.

À minha orientadora, **Prof^a. Dr.^a Ana Paula Farnezi Bassi**, que me abriu as portas de sua sala e de seu grupo de pesquisa em 2020, me orientando nesta jornada acadêmica desde a iniciação científica. Obrigado pelas oportunidades que me concedeu e pela confiança a mim depositada ao longo desses anos. A senhora é um grande exemplo!

À **Prof^a Dr^a Daniela Ponzoni**, agradeço por ter aceito fazer parte da banca do meu exame geral de qualificação e agora da defesa de dissertação. A senhora foi sempre presente de forma doce e gentil durante esses anos em que frequentei o departamento, durante as monitorias, PAADES e na pós-graduação.

Ao **Prof^o Dr^o Eduardo Dallazen**, por estar presente neste momento tão importante. Não tivemos muito contato durante a pós-graduação, no entanto, pude aprender demais com você no decorrer do plantão em que estivemos juntos. Sempre muito solícito a orientar e ensinar, compartilhando seus conhecimentos e experiência.

Aos meus pais **Ana Paula Alécio Viotto e Giuliano de Faria Veiga Viotto**, por todo amor e cuidado empenhados a mim durante minha vida. Obrigado pelo sustento, compreensão, zelo e paciência em compreender meu trajeto e sempre me apoiarem a cada decisão. Amo vocês e tenho certeza de que são os melhores pais que Deus poderia me conceder.

Aos meus irmãos **Anna Giulia Alécio Viotto e João Gabriel Alécio Viotto**, por partilharem suas vidas comigo, por serem meu alicerce mesmo sem saber e o motivo que sempre me fez voltar para a casa quase que semanalmente. Vocês me fazem buscar ser melhor a cada dia. Amo vocês.

Aos meus amigos **Jaqueline Ribeiro da Silva, Janaína Gonçalves da Silva, Beatriz Maria Silva Rocha, Luana Aparecida Pereira Dias e Leonardo Mendes dos Santos**, pela amizade de anos e por serem sinal de Deus em minha vida em cada momento. Vocês são presentes do céu para mim!

Aos meus amigos da pós-graduação **Ynara Maria Gomes de Sousa, Matheus Henrique Faccioli Ragghianti, Mateus Torres e Silva, Francieli da Silva Flores, Melissa Koto Murai, Bruna Stefany da Costa e Silva e Camila Cerantula**, pelo companheirismo nesses anos intensos e por serem o alívio nos momentos em que a insegurança e ansiedade se fizeram presentes. Jamais me esquecerei de cada momento vivido juntos.

À minha amiga e “chefe” **Izabela Fornazari Delamura**, por ser meu porto-seguro e me oferecer todo o apoio que necessitei nessa caminhada. Obrigado por partilhar comigo de cada momento, até enjoarmos da cara um do outro. Departamento, plantões, academia, “rolês”, missas e surtos. Em cada um, estive comigo em uma parceria sem igual. Obrigado, também, pela generosidade em sempre partilhar comigo os seus conhecimentos. Como você mesmo diz, precisou correr para que eu caminhasse.

À minha amiga **Juliana de Aguiar Silveira Meira**, por ser minha companheira desde o início da graduação, sendo sempre presença segura e amiga. É um prazer viver a vida acadêmica contigo!

Ao meu amigo de todas as horas **Otávio Senji Ivasa Aoki**, por estar comigo desde a infância e ser meu companheiro de todos os momentos. Obrigado pela amizade e parceria, por me conhecer tão bem e dividir sua história comigo.

Aos meus companheiros do grupo de pesquisa **Douglas Sadrac Biagi, Ana Maira Pereira Baggio, Marco Adriano Picolini, Kelly dos Santos Storti**, por serem fundamentais para a conclusão deste estudo e pela amizade ao longo desta jornada.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” na pessoa da atual coordenadora Prof.^a Titular Roberta Okamoto.

Aos **funcionários da Pós-graduação** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP pelo carinho e atenção sempre oferecidos.

Aos **funcionários da Biblioteca** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP pela prontidão em nos atender.

Ao laboratório Multiusuário da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP (#01.12.0530.00-FINEP/PROINFRA 01/2011) pela avaliação da **Microtomografia Computadorizada** e ao equipamento Scanner de lâminas **MoticEasyScan One**.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001, pela concessão da Bolsa de Mestrado durante os dois anos de pós-graduação.

Aos **animais *in memoriam***, que serviram com suas vidas em prol da ciência.

***“Mas aqueles que contam com o Senhor
renovam suas forças; Ele dá-lhes asas de águia. Correm sem se
cansar, vão para a frente sem se fatigar.”***

Isaías 40, 31

RESUMO

VIOTTO, A. H. A. **Influência da fotobiomodulação e da ozonioterapia sistêmica na osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos em ratas senescentes.** 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho da ozonioterapia sistêmica e da laserterapia no manejo da MRONJ após exodontia em ratas senis ovariectomizadas e submetidas a terapia com zoledronato. Para isso, 30 ratas wistar de 12 meses de idade foram divididas em 5 grupos (n=6). No grupo SAL as ratas foram submetidas a aplicações de solução de cloreto de sódio 0,9% e no grupo ZOL receberam aplicação de Zoledronato 100µg/kg, ambos a cada 3 dias durante 7 semanas; os animais dos grupos OZ, LA e LA+OZ receberam aplicação de zoledronato seguindo o mesmo protocolo. Os animais dos grupos OZ e LA+OZ receberam a administração intraperitoneal de ozônio (0,7ml/kg) e os animais dos grupos LA e LA+OZ receberam aplicação de laserterapia (660 ± 10 nm; 0,035 W, 2,1J/ponto; 60s) logo após a extração do 1º molar inferior esquerdo, no segundo e no quarto dia após a extração. A eutanásia foi realizada na sétima semana de experimento, 28 dias após a exodontia. O grupo controle negativo (ZOL) apresentou área de osso não vital estatisticamente superior a todos os demais grupos ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na área de osso neoformado ($p > 0,05$) e em nenhum parâmetro avaliado na microtomografia ($p > 0,05$) entre todos os grupos. As terapias adjuvantes demonstraram efeito modulador sobre o processo de reparo, reduzindo a necrose óssea e favorecendo a cicatrização dos tecidos. Esses achados sugerem que tais terapias podem contribuir para a redução da severidade da doença, atuando principalmente na modulação do microambiente tecidual.

Palavras-chave: regeneração óssea; ozônio; osteoporose.

ABSTRACT

VIOTTO, A. H. A. **Influence of photobiomodulation and systemic ozone therapy on drug-induced osteonecrosis of the jaws in senescent rats.** 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

The aim of this study was to evaluate the performance of systemic ozone therapy and laser therapy in the management of MRONJ following tooth extraction in senescent ovariectomized rats undergoing zoledronate therapy. For this purpose, 30 12-month-old Wistar rats were divided into five groups ($n = 6$). In the SAL group, the rats received 0.9% sodium chloride solution, while the ZOL group received zoledronate (100 $\mu\text{g/kg}$), both administered every 3 days for 7 weeks; animals in the OZ, LA, and LA+OZ groups also received zoledronate following the same protocol. Animals in the OZ and LA+OZ groups received intraperitoneal ozone administration (0.7 ml/kg), while those in the LA and LA+OZ groups received laser therapy (660 ± 10 nm; 0.035 W, 2.1 J/point; 60 s) immediately after extraction of the lower left first molar, and on the second and fourth days post-extraction. Euthanasia was performed in the seventh week of the experiment, 28 days after tooth extraction. The negative control group (ZOL) showed a statistically higher area of non-vital bone compared to all other groups ($p < 0.05$). No statistically significant differences were observed in the area of newly formed bone ($p > 0.05$) or in any of the parameters evaluated by micro-computed tomography ($p > 0.05$) among all groups. The adjuvant therapies demonstrated a modulatory effect on the healing process, reducing bone necrosis and promoting tissue repair. These findings suggest that such therapies may contribute to reducing disease severity, mainly by modulating the tissue microenvironment.

Keywords: bone regeneration; ozone; osteoporosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas cirúrgicas do procedimento de ovariectomia. (A) Realização de antissepsia do animal com degermante; (B) e (C) Incisão do peritônio e acesso a cavidade abdominal; (D) Localização do ovário e chifre uterino; (E) e (F) Laqueadura do chifre uterino e reposição dos tecidos laqueados; (G) Ovários removidos; (H) e (I) Sutura do plano superficial após remoção do ovário e reposição dos tecidos laqueados	24
Figura 2 – Amarria com fio de algodão no primeiro molar inferior esquerdo	24
Figura 3 - Exodontia do primeiro molar inferior. (A) Remoção da ligadura de algodão; (B) Início dos movimentos de extração; (C) Luxação do primeiro molar inferior esquerdo; (D) Extração do dente e visualização do alvéolo sem fratura de raízes	27
Figura 4 - Molar pós exodontia	27
Figura 5 - Esquema representando a aplicação de ozônio intraperitoneal	28
Figura 6 - Aplicação do laser no alvéolo pós-exodôntico nos animais	28
Figura 7 - Representação gráfica das análises de espessura do epitélio e histológica do tecido conjuntivo em tecido saudável, tecido levemente alterado e tecido alterado. Símbolos: linha preta, maior espessura do epitélio; linha amarela, menor espessura do epitélio	31
Figura 8 - Representação da área microscópica de interesse (AMI)	32
Figura 9 - Fotos clínicas dos animais, envolvendo exame extra e intraoral pré-eutanásia dos grupos SAL, ZOL, OZ, LA e LA+OZ. Antes da coleta das amostras, a imagem clínica da região operada foi analisada por meio de fotografias com câmera Nikon utilizando flash macro de 105 mm, sempre pelo mesmo operador.	36
Figura 10 - Aspecto histológico do epitélio e tecido conjuntivos vestibulares coletados aos 28 dias pós-operatórios. Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido epitelial e do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios em SAL, ZOL, OZ, LA e LA+OZ.	38

Aumento original: 10x e 40x. Barras de escala: 100 µm e 30 µm. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E)

Figura 11 - Análise de maior espessura do epitélio gengival no sítio 40
extração dental aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos:
Shapiro-Wilk, Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de
Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças
estatísticas entre os grupos.

Figura 12 - Análise de menor espessura do epitélio gengival no sítio 41
extração dental aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos:
Shapiro-Wilk, Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de
Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças
estatísticas entre os grupos

Figura 13 - Prancha dos órgãos (rim, pulmão e fígado), nos 47
respectivos aumentos 5x, 10x e 40x

Figura 14 - Aspecto histológico da região do sítio de extração dental aos 48
28 dias pós-operatórios. Fotomicrografias evidenciando o
aspecto histológico do tecido ósseo e do tecido conjuntivo.
Abreviações e símbolos: setas pretas - osteoblastos; setas
amarelas – lacunas vazias; TONF – tecido ósseo neoformado;
TONV – tecido ósseo não vital. Aumento original: 40x. Barras
de escala: 30 µm. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E)

Figura 15 - Tecido ósseo neoformado (TONF) no sítio de extração dental 50
aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk,
Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras
minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os
grupos

Figura 16 - Tecido osso não vital (TONV) no sítio de extração dental aos 51
28 dias pós exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk,
Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras
minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os
grupos

Figura 17 - Perfil inflamatório do sítio de extração dental aos 28 dias pós 51
exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk, Análise de

Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os grupos

Figura 18 - Perfil inflamatório do interior do sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios. Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido ósseo e do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios em SAL, ZOL, OZ, LA e LA+OZ. Abreviações e símbolos: vermelhas – células mononucleares; tc - tecido conjuntivo. Aumento original: 100x. Barras de escala: 20 μ m. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E) 52

Figura 19 - Gráficos demonstrando a média e o desvio padrão dos parâmetros BV/TV, Tb. Th, Tb.sp, Tb.n e Pot(tot), no período de 60 dias para os grupos SAL, ZOL, OZ, LA e LA+OZ 53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise clínica do local da extração dentária e locais adjacentes nos grupos SAL, ZOL, OZ, LA e LA+OZ em 28 dias de pós-operatório	37
Tabela 2 – Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise histopatológica do nível de inflamação do tecido durante o processo de reparo pós-extração dentária em SAL, ZOL, OZ, LA e LA+OZ em 28 dias de pós-operatório	42
Tabela 3 - Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise histopatológica do nível de inflamação do tecido durante o processo de reparo pós-extração dentária em SAL, ZOL, OZ, LA e LA+OZ em 28 dias de pós-operatório	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais
AMI	Área microscópica de interesse
ARI	Área de interesse
BPs	Bifosfonatos
BV/TV	Porcentagem de tecido ósseo em relação ao volume total
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEUA	Comite de Ética em Uso de Animais
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
FBM	Fotobiomodulação
g	Grama
HE	Hematoxilina e eosina
IV	Via Endovenosa
Kg	Quilograma
LA	Grupo Laser
LA+OZ	Grupo Laser + Ozônio
MicroCT	Microtomografia Computadorizada (MicroCT)
MI	Mililitro
MRONJ	Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos
n	Número de Animais
nvbt	Tecido ósseo não vital
O3	Ozônio
OZ	Grupo Ozônio
OMS	Organização Mundial de Saúde
Po.tot	Porosidade Óssea
PSR	Picrosirius
SAL	Grupo Soro Fisiológico
TB	Bone tissue
Tb.n	Número de Trabéculas
Tb.sp	Separação das Trabéculas
Tb.th	Espessura das Trabéculas
Tc	Tecido Conjuntivo

TONF	Tecido ósseo neoformado
TONV	Tecido ósseo não vital
ZOL	Grupo Zoledronato
µg	Microgramas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVO	21
3 MATERIAL E MÉTODO.....	22
3.1 Desenho Experimental: Animais.....	22
3.2 Animais	22
3.2.1 Grupos Experimentais	23
3.3 Ovariectomia Bilateral.....	23
3.4 Período de Indução da Osteonecrose	26
3.5 Anestesia	26
3.6 Exodontia	26
3.7 Aplicação das Terapias.....	28
3.7.1 Ozonioterapia	28
3.7.3 Eutanásia	29
3.8 Análise e Processamento	29
3.8.1 Análise da condição geral de saúde dos animais e exame extra e intrabucal.....	29
3.8.2 Análise histopatológica do sítio de extração dental e adjacências	30
3.8.3 Análise e Processamento dos tecidos descalcificados.....	31
3.8.3.1 Análise microscópica e área microscópica de interesse (AMI)	31
3.8.4 Análise histológica e histométrica	33
3.8.4.1 Análise Histológica	33
3.8.4.2 Avaliação do perfil inflamatório	33
3.8.5 Microtomografia Computadorizada (MicroCT)	33
3.8.6 Calibração do examinador.....	34
3.8.7 Análise dos dados	35

4 RESULTADOS.....	36
4.1 Análise da Condição Geral de Saúde dos Animais e Exame Extra e Intrabucal.....	36
4.2 Análise Histopatológica e Histométrica do Sítio de Extração Dental e Adjacências (AMII)	38
4.2.1 Análise histopatológica	38
4.2.2 Análise histométrica	40
4.3 Análise de Órgãos Coletados dos Animais na Eutanásia	45
4.4 Análise Histológica e Histométrica do tecido ósseo.....	48
4.4.1 Análise Histológica	48
4.4.2 Histometria.....	50
4.5 Análise de Perfil Inflamatório	51
4.6 Microtomografia Computadorizada (MicroCT)	53
5 DISCUSSÃO	56
6 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXOS	70

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma reação adversa medicamentosa rara, grave e frequentemente associada a medicamentos usados no tratamento da osteoporose, lesões ósseas metabólicas associadas a malignidades e doença óssea de Paget¹.

A prevalência da MRONJ varia de acordo com o protocolo medicamentoso utilizado². Há alguns fatores de risco a serem considerados, como a exposição ao bifosfonato, havendo uma incidência maior de MRONJ em pacientes que tomam bifosfonatos intravenosos do que naqueles que tomam bifosfonatos por via oral, uma vez que as formas intravenosas de bifosfonatos são mais potentes, doenças e procedimentos dentários, como as condições dentárias inflamatórias previamente existentes, incluindo doença periodontal e periapical³, idade e sexo (a ocorrência de MRONJ é maior em pacientes do sexo feminino e mais velhos⁴), fatores anatômicos já que a ocorrência de MRONJ é mais provável na mandíbula (73%) do que na maxila (22,5%), embora também possa ocorrer simultaneamente em ambas⁵ e fatores médicos, como quimioterapia, corticosteroides e tabagismo⁶.

Para diagnosticar pacientes com MRONJ, os critérios devem ser atendidos: tratamento prévio ou contínuo com medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos, osso visível ou fístula profunda no osso que persiste por mais de oito semanas e não haver histórico de radioterapia na região maxilofacial⁷. A AAOMS (Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais) definiu as etapas do MRONJ para descrever a apresentação da doença e facilitar a estratificação adequada dos pacientes, que variam de estágio 0 até o estágio 3, sendo este o de maior comprometimento e dificuldade de tratamento⁸. Embora não exista um protocolo de tratamento definido para MRONJ, os resultados de uma revisão sistemática de estratégias de tratamento sugerem que o tratamento específico de acordo com o estágio tem uma base científica sólida⁹. O objetivo da gestão do MRONJ deve ser o controle de infecção, progressão da necrose óssea e dor^{8,10}.

As abordagens de manejo conservador incluem a manutenção de uma higiene bucal ideal, eliminando doenças periodontais, aplicação de enxaguantes bucais antibacterianos e antibioticoterapia sistêmica, conforme indicado pelas diretrizes locais¹¹. Evidências recentes sugerem que a cirurgia é eficaz em reduzir a dor em

pacientes com MRONJ e, em última análise, lidera sua resolução¹². A cirurgia está, portanto, indicada para pacientes com MRONJ cuja doença não responde ou é considerado improvável que responda a abordagens conservadoras¹². Além dos procedimentos conservadores e cirúrgicos consagrados, vários tratamentos adjuvantes para MRONJ vem sendo investigados, incluindo desbridamento cirúrgico assistido por laser, terapia com laser de baixa intensidade e a aplicação de óleo de ozônio ou óleo rico em plaquetas e fator de crescimento derivado de plasma/plaquetas para o procedimento cirúrgico^{11,13,14}.

O ozônio (O₃) um gás produzido naturalmente pelo ar atmosférico; o ozônio medicinal é produzido a partir do oxigênio. Ele tem propriedades antimicrobianas e cicatrizantes¹⁵. Em geral, foi comprovado que o O₃ desempenha um papel no tratamento de feridas crônicas que não cicatrizam ou isquêmicas devido às suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes e à bioestimulação¹⁶. Alguns autores têm utilizado o O₃ como medicação gasosa no tratamento de pacientes com necrose avascular da mandíbula por seus efeitos estimulantes de reações biológicas, sua influência no metabolismo do oxigênio, suas propriedades antibacterianas e, finalmente, por não danificar os tecidos, mas ajudar a restaurar a fisiologia óssea normal^{17,18}.

Quanto a ação da fotobiomodulação (FBM), uma revisão da sua eficácia em casos de osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos sugere que pode haver vantagens em adicioná-la à gestão “clássica” da MRONJ¹⁹. Ainda, está relacionada a aceleração da regeneração óssea^{20,21} em diferentes tratamentos do complexo maxilofacial²² devido ao aumento da atividade mitótica das células epiteliais²³ e alterações na densidade capilar²⁴, aumentando a microcirculação local²⁵, e, principalmente, aumentando a síntese de colágeno^{26,27}. Apresenta vantagens por sua fácil administração e não associação a nenhum efeito colateral conhecido²⁰. Outros estudos descreveram que a fotobiomodulação é eficaz na modulação da inflamação, acelerando a proliferação celular, aumentando o número de osteócitos viáveis^{28,29}, estimulando fibroblastos e colaborando na produção de fibras mais ordenadas de colágeno, melhorando o processo de reparação óssea e cicatrização de feridas³⁰.

Diante do que foi exposto, é possível notar certa carência de pesquisas publicadas sobre ozonioterapia e laserterapia e seus efeitos biológicos para o tratamento da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa demonstram que a ozonioterapia sistêmica e a fotobiomodulação atuam na prevenção da MRONJ ao apresentarem efeito modulador sobre o processo de reparo, reduzindo a necrose óssea e favorecendo a cicatrização dos tecidos.

REFERÊNCIAS

1. Ahdi HS, Wichelmann TA, Pandravada S, Ehrenpreis ED. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS). *BMC Pharmacol Toxicol.* 2023;24(1). doi:10.1186/s40360-023-00657-y
2. Alrowis R, Aldawood A, Alotaibi M, Alnasser E, Alsaif I, Aljaber A, Natto Z. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies. *Saudi Dent J.* 2022;34(3):202-210. doi:10.1016/j.sdentj.2022.01.003
3. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(11):1397-1403. doi:10.1016/j.ijom.2012.06.020
4. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: a review article. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2013;3(1):25-30. doi:10.1016/j.jobcr.2012.11.001
5. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. 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. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-1347. doi:10.1093/annonc/mdr435
6. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Dis.* 2018;24(4):527-536. doi:10.1111/odi.12708
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
8. Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):597-615. doi:10.1007/s00784-017-2325-6

9. Papi P, Rosella D, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(2):97-104. doi:10.4103/2231-0762.178742
10. 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
11. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011;47(5):420-424. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.02.024
12. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension for treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-190. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.01.002
13. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-135. doi:10.1016/j.oooo.2018.09.008
14. Khan S, Suh Y, Patel S, Gandhi J, Joshi G, Smith N. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res.* 2019;9(3):163-167. doi:10.4103/2045-9912.266997
15. Grigor’ian AS, Grigor’iants LA, Guchetl’ MN. Experimental-morphological study of the anti-inflammatory action of ozone-perfluorane complex application. *Stomatologiya (Mosk).* 2008;87(2):4-9. PMID:18454111
16. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SMF, Gallucci C, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2006;17(6):1080-1083. doi:10.1097/01.scs.0000249350.59096.d0

17. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007;18(5):1071-1075. doi:10.1097/scs.0b013e31857261f
18. Ribeiro LNS, Figueiredo FAT, Mira PCS, Arnez MFM, Matsumoto MAN, Menezes LM, et al. Low-level laser therapy improves alveolar bone healing in rats. *Lasers Med Sci.* 2021;37(2):961-969. doi:10.1007/s10103-021-03340-y
19. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, Mello-Neto JM, Cavazana TP, Issa JPM, et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves alveolar repair and prevents osteonecrosis of the jaws. *Bone.* 2019;120:101-113. doi:10.1016/j.bone.2018.10.014
20. Ribeiro LNS, Monteiro PM, Barretto GD, Luiz KG, Alves SYF, Stuari MBS. The effect of cigarette smoking and low-level laser irradiation in RANK/RANKL/OPG expression. *Braz Dent J.* 2020;31(1):57-62. doi:10.1590/0103-6440202002519
21. Kana JS. Effect of low-power density laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Arch Surg.* 1981;116(3):293-296. doi:10.1001/archsurg.1981.01380150021005
22. Mester E, Nagylucskay S, Tisza S, Mester A. Stimulation of wound healing by means of laser rays. *Acta Chir Acad Sci Hung.* 1978;19(2):163-170. PMID:735645
23. Benvindo RG, Braun G, Carvalho AR, Bertolini GRF. Efeitos da terapia fotodinâmica e de uma única aplicação de laser de baixa potência em bactérias in vitro. *Fisioter Pesqui.* 2008;15(1):53-57. doi:10.1590/s1809-29502008000100009
24. Chomette G, Auriol M, Zeitoun R, Mousques T. Effet du soft-laser sur le tissu conjonctif gingival. I—Effet sur les fibroblastes. *J Biol Buccale.* 1987;15(1):45-49
25. Chomette G, Auriol M, Zeitoun R, Mousques T. Effet du soft-laser sur le tissu conjonctif gingival. II—Effet sur la cicatrisation. *J Biol Buccale.* 1987;15(1):51-57
26. Khadra M, Rønold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haanæs HR. Low-level laser therapy stimulates bone–implant interaction: an experimental study in

- rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(3):325-332. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.00994.x
27. Sarvestani FK, Dehno NS, Nazhvani SD, Bagheri MH, Abbasi S, Khademolhosseini Y, et al. Effect of low-level laser therapy on fracture healing in rabbits. *Laser Ther.* 2017;26(3):189-193. doi:10.5978/islsm.17-or-14
 28. Santinoni CS, Oliveira HFF, Batista VES, Lemos CAA, Verri FR. Influence of low-level laser therapy on the healing of human bone maxillofacial defects: a systematic review. *J Photochem Photobiol B.* 2017;169:83-89. doi:10.1016/j.jphotobiol.2017.03.004
 29. Stein E, Koehn J, Sutter W, Wendtlandt G, Wanschitz F, Thurnher D, et al. Initial effects of low-level laser therapy on growth and differentiation of human osteoblast-like cells. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(3-4):112-117. doi:10.1007/s00508-008-0932-6
 30. Latifyan S, Genot MT, Klastersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. *Support Care Cancer.* 2016;24(9):3687-3693. doi:10.1007/s00520-016-3139-9
 31. Ervolino E, Olivo MB, Toro LF, Freire JOA, Ganzaroli VF, Guiati IZ, et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy mediated by butyl toluidine blue in preventing medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;40:103172. doi:10.1016/j.pdpdt.2022.103172
 32. Ebetino FH, Sun S, Cherian P, Roshandel S, Neighbors JD, Hu E, et al. Bisphosphonates: the role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships. *Bone.* 2022;156:116289. doi:10.1016/j.bone.2021.116289
 33. Hadad H, Jesus LK, Santos AFP, Matheus HR, Rodrigues LGS, Poli PP, et al. Beta tricalcium phosphate, either alone or in combination with antimicrobial photodynamic therapy or doxycycline, prevents medication-related osteonecrosis of the jaw. *Sci Rep.* 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-20306-2
 34. Silva PGB, Ferreira Junior AEC, Teófilo CR, Barbosa MC, Lima Junior RCP, Sousa FB, et al. Effect of different doses of zoledronic acid in establishing

- bisphosphonate-related osteonecrosis. *Arch Oral Biol.* 2015;60(9):1237-1245. doi:10.1016/j.archoralbio.2015.05.015
35. Statkiewicz C, Toro LF, Mello-Neto JM, Sá DP, Casatti CA, Issa JPM, et al. Photomodulation multiple sessions as a 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
 36. Food and Drug Administration. Dose calculator: conversion chemotherapy of human to animals. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov>
 37. Kan B, Sencimen M, Bayar GR, Korkusuz P, Coskun AT, Korkmaz A, et al. Histomorphometric and microtomographic evaluation of the effects of hyperbaric oxygen and systemic ozone on calvarial defect healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(6). doi:10.1016/j.joms.2015.02.018
 38. Toro LF, Mello-Neto JM, Santos FFV, et al. Application of autologous platelet-rich plasma prevents medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Sci Rep.* 2019;9:22
 39. Abdullah-AbuMostafa N, Alqahtani A, Abu-Hasna M, et al. A randomized clinical trial comparing chlorhexidine gel versus rinse in reducing alveolar osteitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;e82-e87
 40. Silva MC, Delamura IF, Sá Simon ME, et al. Is there an ideal concentration of ozonized oil for the prevention of zoledronate-induced osteonecrosis? *J Funct Biomater.* 2024;15:353
 41. Kuünik A, Paüdzierniok-Holewa A, Jewula P, Kuünik N. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *Eur J Pharmacol.* 2020;866:172773. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172773
 42. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. Medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-943. doi:10.1016/j.joms.2022.02.008

43. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117. doi:10.1016/S0278-2391(03)00720-1
44. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):61-70. doi:10.1016/j.joms.2009.01.007
45. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12(3 Suppl):233-247. doi:10.1016/S1532-3382(12)70046-5
46. Ali DS, Khan AA, Morrison A, Tetradis S, Mirza RD, El Rabbany M, et al. Antiresorptive therapy to reduce fracture risk and effects on dental implant outcomes in patients with osteoporosis: a systematic review and osteonecrosis of the jaw taskforce consensus statement. *Endocr Pract.* 2025;31(5):686-698. doi:10.1016/j.eprac.2025.02.016
47. Kuroshima S, Yamashita J. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *J Oral Biosci.* 2016;58(3):85-94. doi:10.1016/j.job.2016.03.001
48. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):514-525. doi:10.1038/sj.jid.5700701
49. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861-3885. doi:10.1007/s00018-016-2268-0
50. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22(3):7000417. doi:10.1109/JSTQE.2016.2561201
51. Hamblin MR. Mechanisms and applications of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4(3):337-361. doi:10.3934/biophy.2017.3.337
52. Bocci V. Ozone: a new medical drug. Dordrecht: Springer; 2011. doi:10.1007/978-94-007-1932-1

53. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):66-70. doi:10.4103/0976-9668.82319
54. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(8):1316-1323. doi:10.1016/j.jcms.2018.05.025
55. Ziebart T, Koch F, Klein MO, et al. Effect of zoledronic acid on human gingival fibroblasts and oral keratinocytes. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(9):711-718. doi:10.1111/j.1600-0714.2011.01028.x
56. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007;18(5):1071-1075. doi:10.1097/scs.0b013e31857261f
57. Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218:62-79. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05986.x
58. 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
59. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology.* 4th ed. St Louis: Elsevier; 2016
60. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):61-70. doi:10.1016/j.joms.2009.01.007
61. Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):212-218. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x
62. Srikanth A, Sathish M, Harsha AS. Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(Suppl 1):S89-S94. doi:10.4103/0975-7406.113304

63. Toro LF. Avaliação do processo de reparo peri-implantar em ratas tratadas com dose oncológica ou osteoporótica de zoledronato [dissertação]. Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2019
64. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Aydin MS. Effects of laser and ozone therapies on bone healing in calvarial defects. *J Craniofac Surg.* 2013;24:2141-2146. doi:10.1097/SCS.0B013E3182A244AE
65. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review. *J Dent.* 2008;36:104-116. doi:10.1016/j.jdent.2007.11.008
66. Özalp Ö, Göksu O, Toru HS, Altay MA, Sindel A. Comparing the effects of low-level laser therapy and gaseous ozone on medication-related osteonecrosis of the jaws. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):359. doi:10.1186/s40001-024-01907-3

ANEXOS

ANEXO A - Comitê de Ética



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado **"Influência da fotobiomodulação em associação com agentes tópicos antimicrobianos na osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos"**, Processo FOA nº 641-2023, sob responsabilidade de Ana Paula Farnezi Bassi apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 22 de Agosto de 2023.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 10 de Dezembro de 2025.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 10 de Janeiro de 2026.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled **"Influence of photobiomodulation in association with agents antimicrobial topics in jaw osteonecrosis drug induced"**, Protocol FOA nº 641-2023, under the supervision of Ana Paula Farnezi Bassi presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on August 20, 2023.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: December 10, 2025.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: January 10, 2026.

Prof. Assoc. Marcos Franke Pinto
Vice-Coordenador da CEUA
CEUA Vice-Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça - CEP: 16015-050 – ARAÇATUBA – SP
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua.foa@unesp.br