

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a  
partir de 01/03/2027

**BARBARA RIBEIRO RIOS**

**Avaliação da fibrina rica em plaquetas e óleo de girassol ozonizado no  
tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida em ratas senis**

Araçatuba - SP  
2025

**BARBARA RIBEIRO RIOS**

**Avaliação da fibrina rica em plaquetas e óleo de girassol ozonizado no  
tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida em ratas senis**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Doutora

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

Orientador: Prof. Associado Leonardo Perez Faverani

Coorientador: Prof. Associado Edilson Ervolino

Araçatuba - SP  
2025

Catálogo na Publicação (CIP)  
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

R586a Rios, Barbara Ribeiro.  
Avaliação da fibrina rica em plaquetas e óleo de girassol  
ozonizado no tratamento da osteonecrose dos maxilares  
induzida em ratas senis / Barbara Ribeiro Rios. - Araçatuba,  
2025  
63 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista  
(UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba  
Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani  
Coorientador: Prof. Edilson Ervolino

1. Fibrina rica em plaquetas 2. Osteonecrose 3. Osteone-  
crose da arcada osseodentária associada a difosfonatos  
4. Cicatrização 5. Terapêutica I. T.

Black D7  
CDD 617.64

*À minha família, com gratidão e respeito, pelo inesgotável incentivo, apoio incondicional e amor destinado a mim, não só durante a elaboração desse trabalho, como por toda vida.*

## AGRADECIMENTOS

**À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP** na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba *Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem* e vice-diretor *Prof. Associado Luciano Tavares Angelo Cintra* pela estrutura, suporte técnico, intelectual e sobretudo pelo carinho e respeito pela formação dos alunos que por aqui passam. Me orgulho por ter concluído minha graduação e pós-graduação em uma instituição tão humana e qualificada.

**Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” com o atual Coordenador *Prof. Titular Wirley Gonçalves Assunção*.

**Aos funcionários da Pós-graduação** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP pela disponibilidade e paciência em todas as etapas do mestrado e do doutorado. Pelo trabalho honesto e sempre ágil.

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

**Aos funcionários do Departamento de diagnóstico e Cirurgia** (*Paulo Gratão, Renato e Marco*). Muito obrigado pelo carinho e respeito.

**À instituição de fomento FAPESP** Processo nº 2022/08298-8, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro concedido através de bolsa de doutorado bem como reserva técnica que auxiliou o desenvolvimento dessa pesquisa.

**Ao meu orientador Prof. Dr. Leonardo Perez Faverani** minha admiração pelo senhor se iniciou em 2017 quando fui sua aluna da graduação! Desde as aulas e clínicas da disciplina já o tinha como uma grande inspiração, tanto pela experiência e habilidades cirúrgicas quanto pelo carinho que dedica aos seus alunos. Já na pós-graduação passei a te admirar também como pesquisador e orientador e pude te admirar ainda mais quando entendi a grandiosidade do caminho que você trilhou e aonde chegou através dele, mesmo tão jovem. Tenho certeza de que você está muito realizado profissionalmente nessa nova fase e que chegará ainda mais longe, com tanto talento! Obrigada por todo auxílio, paciência e ensinamentos. Você é uma inspiração para mim.

**Ao meu coorientador** *Prof. Dr. Edilson Ervolino* pela disposição e atenção dedicada a mim durante o desenvolvimento da metodologia, realização das eutanásias e análises. Me sinto honrada por contar com seu conhecimento para a execução desse trabalho.

**Aos professores** *Prof. Dra. Ana Paula Farnezi Bassi, Profa. Dra. Alessandra Aranega, Osvaldo Magro Filho, Francisley Ávila de Souza, Idelmo Rangel Garcia Júnior, Daniela Ponzoni*, por tantos ensinamentos clínicos durante os ambulatórios, clínicas da graduação e atendimentos no CAOÉ. Sou imensamente grata pela oportunidade de aprender com vocês.

**Aos colegas de pós-graduação** muito obrigada pelo companheirismo e pela troca de experiência, é muito enriquecedor dividir a minha formação com pessoas tão especiais.

**Aos alunos de iniciação científica** em especial ao *Matheus Facciolli Raghianti* (hoje colega de pós-graduação), *Matheus Carvalho Michelis Fonseca* e *Paloma Lopes Casimiro*, vocês nos enchem de orgulho diariamente pela seriedade e comprometimento com os trabalhos e pacientes. Não sei agradecer o quanto me ajudaram no desenvolvimento desse trabalho. Nada, absolutamente nada, disso teria saído do papel sem o trabalho de vocês, a responsabilidade com que cuidam dos nossos animais, dos materiais para as nossas cirurgias, o capricho e empenho que executam qualquer tarefa que confiamos a vocês. Eterna gratidão.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

**A Deus** pela benção da vida, por ter me permitido chegar até aqui com saúde, cercada de pessoas amadas, por ter estendido sua mão misericordiosa transformando o meu ser em aspectos físicos, mentais e principalmente espirituais me trazendo a maturidade necessária para enxergar meus erros com consciência e responsabilidade, ressignificar crenças e histórias e construir vivências mais coerentes com meu propósito. Vejo suas mãos em cada porta que se fechou para que outra se abrisse, em todos os sonhos que ardem em meu coração, vejo suas mãos em cada pessoa que transitou pela minha vida, seja para me ensinar algo ou para me aproximar dos planos que o Senhor tem para mim.

**Aos meus pais e irmão**, nesse ano completamos dez anos morando distantes, muita coisa já aconteceu nesse meio tempo e preciso confessar que recentemente quando volto pra casa me pego observando as marcas do tempo, rugas nos rostos que não existiam, aposentadoria, rotina da casa completamente diferente, Gu no meio da faculdade, namorando... e sempre que paro pra observar o quanto as coisas estão diferentes de como eram quando eu saí de casa, eu sinto o peso das minhas escolhas e do tempo que elas tomaram! Ao mesmo tempo que sei o quão felizes vocês são por me verem conquistando todos os meus sonhos, também sei que perdi muito da vida ao lado de vocês três. Sei que esse tempo e rotina que passou sem a minha presença nunca mais será retomada e sei que na maior parte desse tempo eu me envolvi demais com minha rotina corrida e muitas vezes não me permiti me dedicar mais ao contato com vocês mesmo que de forma remota. Hoje eu me sinto plenamente realizada no âmbito profissional, especialmente diante da conclusão do meu doutorado, mas a maturidade e o tempo também me trouxeram o ensinamento de que só me sinto completa na presença de vocês. Quero que saibam que meu amor por vocês transcende essa distância e todo esse tempo! Eu só cheguei até aqui, porque vocês foram, são e continuarão sendo o meu alicerce. Amo vocês com todo o meu coração.

**Ao meu amigo de graduação e da vida** *Lourenço Vieira Tereza Canevari*, estou escrevendo esses agradecimentos horas depois de te encontrar, e o sentimento que tenho quando estou com você é de que o tempo não passou! É como se fossemos os mesmos adolescentes que entraram na faculdade em 2015, com a mesma amizade, com a mesma intimidade. Ter você presente na minha rotina mesmo 5 anos depois da formatura, é como um conforto para o coração, uma lembrança boa de que as amizades construídas na graduação não ficaram na entrega dos diplomas. É como se diante de todas as convivências da vida adulta, eu pudesse “voltar para

casa” quando estou na sua presença. Que você também tenha em mim esse sentimento de lar e que saiba que sempre estarei disponível quando a vida pesar. Te amo

**À minha amiga/irmã Samela Fernanda Rezende**, você entrou na minha vida numa fase em que eu tinha plena certeza de que já tinha conhecido todos os meus amigos de confiança. Sempre tive para mim que amigos de verdade são poucos e bons e eu tinha convicção de que já tinha os meus e você chegou quebrando esse protocolo. Bendito foi o término de relacionamento que nos aproximou ainda mais! Hoje em dia você é uma extensão da minha família em Araçatuba, é a pessoa que ouve em primeira mão as minhas alegrias e tristezas e a pessoa que sonha comigo todos os meus sonhos. Obrigada por todo carinho e cuidado. Amo você.

**Aos meus queridos amigos Hiskell Francine Fernandes e Oliveira e William Phillip Pereira da Silva**, vocês são a razão de toda a minha trajetória na pós-graduação: a Hiskell me acompanhou desde o primeiro segundo em que estive em Araçatuba pela primeira vez e agora não somente acompanha, como protagoniza a arguição do meu último degrau nessa faculdade tão amada! Foi por sua causa e incentivo que escolhi adentrar o universo científico em 2017, foi com você (e uma IMENSA ajuda do Will e de outras pessoas queridas) que tive meu primeiro contato com pesquisa animal, com você que vencemos as intermináveis cirurgias, análises e horas e horas a fio de Micro-Ct em Bauru! Se estou aqui hoje é porque você me ensinou a ver a docência e pesquisa com amor, oito anos atrás! Te amo, te admiro e vou sempre torcer pelo seu sucesso! O Will não somente exerceu um papel muito importante na nossa pesquisa, mas também na minha tomada de decisão pós-formatura... sempre que posso faço questão de lembrá-lo que aquele café da tarde despreocupado com um amigo recente, foi responsável por mudar completamente o rumo da minha história, e que bom que aquele café aconteceu! Eu sou TÃO feliz e realizada profissionalmente que não seria capaz de imaginar outro desfecho para a minha vida, se eu não tivesse ouvido seus conselhos naquela tarde. E por falar em conselhos, você sempre foi dono dos melhores, incontáveis vezes me deu colo, amparo e incentivo para não desistir dos desafios e adversidades que enfrentei ao longo desses anos. Também te amo, te admiro e torço pelo seu sucesso!

**Ao meu namorado Rafael Xonchim Alves Correa**, você chegou na minha vida para ressignificar o amor! Se tem algo que me orgulha sobre a nossa relação, é a vontade que temos de aprender a lidar com a bagagem que adquirimos ao longo da vida para então conseguir construir uma vida a dois mais leve! Tenho muito orgulho de ver o quanto crescemos individualmente e como casal ao longo desse período! Parafraseando a querida Angela:

Felicidade é estar em paz! Que bom que é assim que nós vivemos e que seja assim que possamos permanecer. Te amo muito e amo a minha rotina do seu lado.

*“Nenhum homem pode banhar-se duas vezes no mesmo rio pois na segunda vez o rio já não é o mesmo, nem tão pouco o homem!”*

*Heráclito de Éfeso*

Rios BR. Avaliação da fibrina rica em plaquetas e óleo de girassol ozonizado no tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida em ratas senis [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia; 2025.

## RESUMO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMM) é uma condição multifatorial, cuja etiopatogenia, prevenção e tratamento permanecem parcialmente elucidados. Terapias locais, como a ozonioterapia em veículo oleoso e os concentrados plasmáticos autólogos, têm sido investigadas pelo potencial de modular a resposta inflamatória e favorecer a reparação tecidual. Este estudo pré-clínico avaliou os efeitos do plasma rico em plaquetas rico em leucócitos (L-PRF) e do óleo ozonizado no reparo ósseo e gengival após exodontia em ratas senescentes tratadas com zoledronato. Cinquenta e duas ratas Wistar (18 meses) foram divididas em quatro grupos experimentais ( $n = 12$  por grupo; 7 para análise óssea e 5 para análise gengival), além de quatro doadoras adicionais para o grupo L-PRF. Os grupos foram: SAL (controle positivo – NaCl 0,9%), ZOL (zoledronato 100  $\mu\text{g/kg}$  a cada 3 dias por 7 semanas), L-PRF (com inserção da matriz no alvéolo pós-extração), e OZN (óleo de girassol ozonizado 0,3 mg/kg por 2 minutos após exodontia). Os animais foram submetidos à ligadura do primeiro molar inferior esquerdo e à exodontia após três semanas. A eutanásia foi realizada 28 dias após a cirurgia. As análises incluíram microtomografia, histometria óssea e gengival, perfil inflamatório e maturação colágena. O grupo OZN demonstrou melhor reparo ósseo, com maior área de osso neoformado, menor presença de tecido ósseo desvitalizado e maior angiogênese. No tecido mole de recobrimento, observou-se epitélio semelhante ao controle, faixa queratinizada espessa e uniforme, além de maior remodelação colágena. Concluiu-se que a aplicação tópica de óleo ozonizado potencializou o reparo ósseo e gengival em modelo experimental de OMM e que o L-PRF se mostra também favorável a oclusão de tecidos moles.

**Palavras-chave:** fibrina rica em plaquetas; osteonecrose; osteonecrose da arcada osseodentária associada a bifosfonatos; cicatrização; terapêutica.

Rios BR. Evaluation of platelet-rich fibrin and ozonized sunflower oil in the treatment of jaw osteonecrosis induced in senile rats [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia; 2025.

## ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a multifactorial condition whose etiopathogenesis, prevention, and treatment remain partially understood. Local therapies, such as ozonotherapy in an oily vehicle and autologous plasma concentrates, have been investigated for their potential to modulate the inflammatory response and promote tissue repair. This preclinical study evaluated the effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) and ozonated oil on bone and gingival healing after tooth extraction in senescent rats treated with zoledronate. Fifty-two 18-month-old Wistar rats were divided into four experimental groups (n = 12 per group; 7 for bone analysis and 5 for gingival analysis), in addition to four extra donor animals for the L-PRF group. The groups were: SAL (positive control – 0.9% NaCl), ZOL (zoledronate 100 µg/kg every 3 days for 7 weeks), L-PRF (with matrix insertion into the post-extraction socket), and OZN (ozonated sunflower oil 0.3 mg/kg applied for 2 minutes after extraction). The animals underwent ligation of the left lower first molar and tooth extraction after three weeks. Euthanasia was performed 28 days after surgery. Analyses included micro-CT, bone and gingival histometry, inflammatory profile, and collagen maturation. The OZN group showed better bone repair, with a greater area of newly formed bone, less presence of devitalized bone tissue, and increased angiogenesis. In the overlying soft tissue, a control-like epithelium, thick and uniform keratinized band, and greater collagen remodeling were observed. It was concluded that the topical application of ozonized oil enhanced bone and gingival repair in an experimental model of MRONJ, and that L-PRF also proved favorable for soft tissue closure.

**Keywords:** platelet-rich fibrin; osteonecrosis; bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis; wound healing; therapeutics.

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1. Cronograma de execução e imagens representativas das etapas experimentais (A) Colocação da ligadura de algodão ao redor do primeiro molar inferior esquerdo do animal (B) Extração do primeiro molar inferior esquerdo (C) Matriz de L-PRF após centrifugação (D) Grupo L-PRF – Imagens da matriz L-PRF recém-coletada sendo inserida no alvéolo pós-extração (E) Grupo OZN – Administração de óleo de girassol ozonizado no alvéolo pós-extração 25
- Fig. 2. Imagens representativas do aspecto clínico do alvéolo pós-extração ao final do experimento de 7 semanas (49 dias). (A) Grupo SAL (B) Grupo ZOL (C) Grupo L-PRF (D) Grupo OZN 32
- Fig. 3. Gráficos demonstrando a média e o desvio padrão dos parâmetros BV/TV (3A), Pot(tot) (3B), Tb. Th (3C), Tb. n (3D) e Tb.sp (3E), e para os grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN. Letras minúsculas representam diferenças estatísticas intergrupos  $p < 0,05\%$  35
- Fig. 4. Prancha representativa dos resultados de histometria do tecido ósseo para quantificação de área de osso neoformado e área de osso não vital em magnitude de 40x 4A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para área de osso neoformado dos grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN, em que letras minúsculas representam diferenças estatísticas intergrupos  $p < 0,05\%$ . 5B- Gráfico representando as médias e desvios padrão para área de osso não vital dos grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN, em que letras minúsculas representam diferenças estatísticas intergrupos  $p < 0,05\%$ . 5C- Fotomicrografias na magnitude de 40x representando os achados histológicos apresentados no gráfico 36
- Fig. 5. Prancha representativa dos resultados de contagem de células inflamatórias do tecido ósseo em magnitude de 100x 5A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para contagem de células inflamatórias dos grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN, em que letras minúsculas representam diferenças estatísticas intergrupos  $p < 0,05\%$ . 5B - Fotomicrografias na magnitude de 100x representando os achados histológicos apresentados no gráfico 37
- Fig. 6. Prancha representativa dos resultados de contagem de vasos sanguíneos do tecido ósseo em magnitude de 100x 5A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para contagem de vasos sanguíneos dos grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN, em que letras minúsculas representam diferenças estatísticas intergrupos  $p < 0,05\%$ . 5B - Fotomicrografias na magnitude de 100x representando os achados histológicos apresentados no gráfico 38

- Fig. 7. Fotomicrografias de laminas coradas com picrosirius red mostrando a polarização em cor verde das fibras colágenas do tipo III (fibras imaturas) e polarizadas em vermelho as fibras colágenas do tipo I (fibras maduras) para os grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN 39
- Fig. 8. Fotomicrografias do tecido epitelial e conjuntivo na magnitude de 10x dos grupos SAL (8A), ZOL (8B), L-PRF (8C) E OZN (8D) 41
- Fig. 9. Prancha dos gráficos de histometria do epitélio dos grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN em milímetros quadrados. 43
- Fig. 10. Prancha representativa dos resultados de contagem de células inflamatórias do tecido gengival em magnitude de 40x. 10A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para contagem de células inflamatórias dos grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN. 10B - Fotomicrografias na magnitude de 40x representando os achados histológicos apresentados no gráfico 44
- Fig. 11. Prancha representativa dos resultados de contagem de vasos sanguíneos do tecido gengival em magnitude de 40x. 11A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para contagem de vasos sanguíneos dos grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN. 11B - Fotomicrografias na magnitude de 40x representando os achados histológicos apresentados no gráfico 45
- Fig. 12. Fotomicrografias de laminas coradas com picrosirius red mostrando a polarização em cor verde das fibras colágenas do tipo III (fibras imaturas) e polarizadas em vermelho as fibras colágenas do tipo I (fibras maduras) para os grupos SAL, ZOL, L-PRF e OZN 46

## **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, L-PRF e OZN ao final do experimento (7 semanas – 49 dias) 33

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, L-PRF e OZN. 42

## LISTA DE ABREVIATURAS

|            |                                                      |
|------------|------------------------------------------------------|
| AON        | Área óssea neoformada                                |
| BV.TV      | Porcentagem do volume ósseo                          |
| EDTA       | Ácido etilenodiamino tetra-acético                   |
| FGFb       | Fator de crescimento básico de fibroblastos          |
| FPPsintase | Enzima farnesil pirofosfato sintase                  |
| HE         | Hematoxilina e eosina                                |
| L-PRF      | Plasma rico em plaquetas e leucócitos                |
| MicroCT    | Microtomografia computadorizada                      |
| MRONJ      | Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) |
| OMM -      | Osteonecrose Mandibular Relacionada a Medicamentos   |
| PDGF       | Fator de crescimento derivado de plaquetas           |
| Po (tot)   | Porcentagem de porosidade total                      |
| PRF        | Plasma rico em fibrina                               |
| PSR        | Picrosirius red                                      |
| Tb.N       | Número das trabéculas                                |
| Tb.Sp      | Separação das trabéculas ósseas                      |
| Tb.Th      | Espessura do trabeculado ósseo                       |
| TONV       | Tecido ósseo não vital                               |
| VEGF       | Fator de crescimento endotelial vascular             |

## SUMÁRIO

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                                                   | 16 |
| 2 PROPOSIÇÃO .....                                                                                                   | 20 |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS.....                                                                                           | 21 |
| 3.1 Desenho Experimental.....                                                                                        | 21 |
| 3.1.1 Animais.....                                                                                                   | 21 |
| 3.1.2 Delineamento das etapas cirúrgicas.....                                                                        | 22 |
| 3.1.3 Eutanásia.....                                                                                                 | 23 |
| 3.2 Análises .....                                                                                                   | 24 |
| 3.2.1 Análise Clínica .....                                                                                          | 24 |
| 3.2.2 Análises de tecido ósseo .....                                                                                 | 24 |
| 3.2.3 Análises de tecido gengival .....                                                                              | 27 |
| 3.3 Análise dos dados .....                                                                                          | 29 |
| 4 RESULTADOS .....                                                                                                   | 30 |
| 4.1 Análise clínica .....                                                                                            | 30 |
| 4.2 Análises de tecido ósseo .....                                                                                   | 32 |
| 4.2.1 Micro CT .....                                                                                                 | 32 |
| 4.2.2 Histometria (AON e TONV) .....                                                                                 | 33 |
| 4.2.3 Análise de perfil inflamatório do tecido ósseo (Contagem de células inflamatórias e vasos sanguíneos) .....    | 35 |
| 4.2.4 Análise de maturação de fibras colágenas (Picrosirius red) .....                                               | 36 |
| 4.3 Análises de tecido gengival .....                                                                                | 37 |
| 4.3.1 Análise histológica qualitativa do tecido conjuntivo e epitelial .....                                         | 37 |
| 4.3.2 Histometria do tecido epitelial.....                                                                           | 41 |
| 4.3.3 Análise de perfil inflamatório do tecido gengival (Contagem de células inflamatórias e vasos sanguíneos) ..... | 41 |
| 4.3.4 Análise de maturação de fibras colágenas (Picrosirius red) .....                                               | 43 |
| 5 DISCUSSÃO .....                                                                                                    | 45 |
| 6 CONCLUSÃO .....                                                                                                    | 50 |
| REFERÊNCIAS .....                                                                                                    | 51 |
| ANEXOS .....                                                                                                         | 56 |

## 1 INTRODUÇÃO\*

O envelhecimento populacional direciona a ciência na busca por alternativas que proporcionem qualidade de vida e longevidade, visto que doenças associadas ao envelhecimento, como diabetes mellitus, anemia, desnutrição e hipertensão, estão se tornando cada vez mais frequentes. Um dos sistemas mais afetados por essas alterações é o esquelético, principalmente em mulheres, devido às alterações hormonais relacionadas à menopausa [1–3]

As alterações causadas pela menopausa envolvem um aumento da atividade osteoclástica e uma diminuição da atividade osteoblástica, criando um desequilíbrio na remodelação óssea [2]. Essas alterações afetam a capacidade do tecido ósseo de suportar carga, aumentando a suscetibilidade a fraturas após traumas de baixa energia. Outras alterações metabólicas, como osteossarcomas, mieloma múltiplo, câncer de mama, doença de Paget e deficiências graves de vitamina D, também promovem atividade osteoclastogênica acelerada, o que deteriora o tecido ósseo [1,3,4]

Diversas terapias, incluindo medicamentos, foram desenvolvidas para regular a remodelação óssea, sendo uma das principais classes os bifosfonatos [5] Esses fármacos se ligam ao osso de forma a inibir a conversão de fosfato de cálcio amorfo em hidroxiapatita, reduzindo sua taxa de dissolução e, conseqüentemente, aumentando a densidade óssea, controlando assim a osteopenia. Devido à sua ligação à hidroxiapatita, apresentam efeito duradouro, sendo o ácido zoledrônico o agente antirreabsortivo mais potente [6]

O ácido zoledrônico atua especificamente inibindo a osteoclastogênese, impedindo a diferenciação das células precursoras dos osteoclastos por meio de uma alteração nessas linhagens, reduzindo o número de osteoclastos presentes na matriz óssea e, conseqüentemente, diminuindo a reabsorção, o que resulta indiretamente no aumento da expressão de citocinas inflamatórias [7] Também afeta os osteoblastos, prejudicando sua diferenciação e a expressão gênica de proteínas como colágeno tipo I, fosfatase alcalina e osteocalcina, essenciais para a composição da matriz óssea orgânica e sua mineralização [2]

A compreensão do mecanismo de ação do ácido zoledrônico e seus efeitos adversos no metabolismo ósseo auxilia na explicação de sua relação com a osteonecrose, caracterizada por uma interrupção na remodelação óssea ou supressão excessiva da reabsorção [8] histologicamente marcada pela morte de osteócitos, e por características clínicas como

---

\* Normalização de acordo com a Journal of Dentistry - <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-dentistry>

exposição óssea que pode ser sondada através de fístula intra ou extraoral e persiste por 8 semanas, não associada à radioterapia ou metástases ósseas nos maxilares [7] Sua predileção por ossos faciais pode ser explicada pelas características desses ossos: eles estão sujeitos a traumas constantes devido às forças mecânicas contínuas relacionadas à mastigação, o que pode torná-los mais suscetíveis aos efeitos adversos de medicamentos que afetam diretamente o metabolismo ósseo [5] Além disso, a cavidade oral é um ambiente polimicrobiano, propenso a alterações microbiológicas substanciais, o que agrava o desequilíbrio metabólico existente.

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMM) é multifatorial, pois não apenas impacta negativamente a vitalidade óssea, mas também danifica os tecidos de revestimento que deveriam desempenhar um papel crucial na nutrição óssea por meio da vascularização centrípeta do periósteo. A diminuição da expressão de VEGF causada pelo ácido zoledrônico prejudica diretamente a proliferação dos vasos sanguíneos, comprometendo a homeostase, pois o suprimento de sangue, nutrientes e células de defesa é interrompido [7,8]

Este fármaco também aumenta a expressão de citocinas inflamatórias, como TNF-alfa, IL-1 e IL-6, o que, somado à alta expressão de citocinas inertes à inflamação local e fisiológica de procedimentos odontológicos invasivos, torna o ambiente altamente propenso à citotoxicidade. Isso leva à apoptose celular e dificulta a maturação das fibras de colágeno, aumentando substancialmente o risco de exposição óssea [2,3,8]

Além das fibras de colágeno, o ácido zoledrônico reduz a proliferação, migração, adesão e maturação dos queratinócitos, células responsáveis pela formação de queratina, reepitelização e fechamento de feridas. Isso prejudica o reparo de danos aos tecidos moles causados por trauma. Como consequência, essa condição reduz a qualidade de vida do paciente, causando dor, diminuição da função mastigatória e pode até levar à perda tecidual significativa [2] Portanto, tão importante quanto compreender os fatores etiológicos e prevenir essa condição, o manejo terapêutico é fundamental para o bom prognóstico dessa entidade patológica [1–4,8–12]

Compreendendo todas as consequências do uso de fármacos antirreabsortivos, inúmeras terapias têm sido empregadas para otimizar o metabolismo ósseo, incluindo a oxigenoterapia hiperbárica, além dos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos [13] O tratamento farmacológico baseia-se na prescrição de medicamentos que visam reduzir o processo infeccioso, como antibióticos e antissépticos, na tentativa de interromper a progressão da doença. No entanto, muitas vezes não é eficaz e não repara os danos existentes. Nesses casos, pode-se recorrer ao

tratamento cirúrgico, que envolve a excisão do tecido ósseo desvitalizado, seja por curetagem, sequestrectomia ou mesmo ressecção óssea, dependendo da extensão da área afetada [2]

Paralelamente, é possível utilizar terapias adjuvantes de administração tópica ou sistêmica. Dentre as terapias tópicas, pode-se citar o ozônio medicinal, que, embora inicialmente com poucos estudos científicos, sugere resultados promissores devido ao seu efeito antimicrobiano, melhora do metabolismo ósseo, atividade antioxidante, modulação das respostas imunes e aumento da liberação de fatores de crescimento [14–20]. Esses resultados também foram confirmados por achados anteriores do mesmo grupo de pesquisa, embora todos tenham sido por aplicação intraperitoneal, metodologia que dificulta a aplicação clínica. Seu uso na forma de óleo tem sido estudado devido à sua capacidade de reduzir a dispersão do gás quando em contato com os tecidos, pois o veículo oleoso faz com que as moléculas de ozônio se movam lentamente em direção à água presente nos fluidos corporais. Isso cria um fluxo constante, garantindo melhor oxigenação desses tecidos e a formação de tecido de granulação [21]. Além disso, a liberação de radicais livres aumenta a atividade antimicrobiana e a expressão de citocinas como TGF-beta, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), importantes para o reparo tecidual [19,21–23]

No entanto, apesar da ozonioterapia se mostrar promissora como terapias adjuvantes, os concentrados de plaquetas vêm ganhando espaço nas últimas duas décadas. Choukroun et al. [24] aprimorou as técnicas existentes, propondo o plasma rico em fibrina (PRF), uma técnica ambulatorial simples e de baixo custo [25,26] obtida a partir do próprio sangue do paciente, que é coletado e centrifugado para separar os componentes do plasma. Esses componentes liberam lentamente fatores de crescimento, como: fator de crescimento básico de fibroblastos (FGFb), VEGF, angiopoietina e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que são essenciais para a neovascularização ao longo de 7 a 28 dias [24,27]. Em relação à imunidade, além da presença significativa de leucócitos, tanto a fibrina quanto o fibrinogênio, quando degradados, liberam produtos que modulam positivamente a migração de neutrófilos. Além disso, a fibronectina auxilia no controle da colonização da ferida por macrófagos, de modo que a fibrina desempenha um papel crucial no controle de eventos inflamatórios [25]. A presença de uma matriz de fibrina organizada atua como uma ponte, permitindo a migração de células epiteliais das bordas da ferida em direção ao centro, a área previamente exposta. Uma vez iniciada a migração, os fibroblastos degradam a matriz de fibrina e, subsequentemente, iniciam a síntese de colágeno [28]. Além disso, a matriz de plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRF)

também serve como um meio ideal para aprisionar células mesenquimais indiferenciadas da neovascularização.

## **6 CONCLUSÃO**

Em decorrência do exposto, pode-se inferir que ambas as terapias testadas nesse estudo são promissoras para a prevenção ou controle da OMM, porém, a ozonioterapia em veículo oleoso obteve destaque viabilizando a manutenção da vitalidade e osteogênese. No tocante do reparo gengival, ambas terapias mostraram-se promissoras, com ênfase ao L-PRF oferecendo reparo dos tecidos parâmetros similares ao fisiológico.

## REFERÊNCIAS

- [1] S.L. Ruggiero, T.B. Dodson, T. Aghaloo, E.R. Carlson, B.B. Ward, D. Kademani, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 80 (2022) 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.
- [2] C. Statkiewicz, L.F. Toro, J.M. de Mello-Neto, D.P. de Sá, C.A. Casatti, J.P.M. Issa, L.T.A. Cintra, J.M. de Almeida, M.J.H. Nagata, V.G. Garcia, L.H. Theodoro, E. Ervolino, Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats, *J Photochem Photobiol B* 184 (2018) 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004>.
- [3] S.L. Ruggiero, B. Mehrotra, T.J. Rosenberg, S.L. Engroff, Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 62 (2004) 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>.
- [4] N. de-Freitas, L. Lima, M. de-Moura, C. Veloso-Guedes, P. Simamoto-Junior, D. de-Magalhaes, Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* (2016) 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.20920>.
- [5] N.H. Beth-Tasdogan, B. Mayer, H. Hussein, O. Zolk, Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (2017). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2>.
- [6] V. Mendes, G.O. dos Santos, M.D. Calasans-Maia, J.M. Granjeiro, V. Moraschini, Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence, *Int J Oral Maxillofac Surg* 48 (2019) 373–381. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.006>.
- [7] T. Soma, R. Iwasaki, Y. Sato, T. Kobayashi, S. Nakamura, Y. Kaneko, E. Ito, H. Okada, H. Watanabe, K. Miyamoto, M. Matsumoto, M. Nakamura, S. Asoda, H. Kawana, T. Nakagawa, T. Miyamoto, Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw, *J Bone Miner Metab* 39 (2021) 372–384. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01174-2>.
- [8] R. Gómez Font, M.L. Martínez García, J.M. Olmos Martínez, Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update., *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13 (2008) E318–24.
- [9] S. Aljohani, R. Fliefel, J. Ihbe, J. Kühnisch, M. Ehrenfeld, S. Otto, 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, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 45 (2017) 1493–1502. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.028>.
- [10] R.E. Marx, J.E. Cillo, J.J. Ulloa, Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 65 (2007) 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>.
- [11] S. Otto, E.M. Schnödt, S. Haidari, T.F. Brunner, S. Aljohani, M. Mosleh, O. Ristow, M. Troeltzsch, C. Pautke, M. Ehrenfeld, R. Fliefel, Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study, *Oral*

- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 131 (2021) 519–526. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.10.018>.
- [12] E. Ervolino, C. Statkiewicz, L.F. Toro, J.M. de Mello-Neto, T.P. Cavazana, J.P.M. Issa, R.C.M. Dornelles, J.M. de Almeida, M.J.H. Nagata, R. Okamoto, C.A. Casatti, V.G. Garcia, L.H. Theodoro, 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* 120 (2019) 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.014>.
- [13] V.A. Bocci, Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art, *Arch Med Res* 37 (2006) 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>.
- [14] G.A.C. Momesso, C.A.A. Lemos, J.F. Santiago-Júnior, L.P. Faverani, E.P. Pellizzer, Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis, *Oral Maxillofac Surg* 24 (2020) 133–144. <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00831-0>.
- [15] C.I. Ripamonti, E. Cislighi, L. Mariani, M. Maniezzo, Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) 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* 47 (2011) 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002>.
- [16] T. Aghaloo, R. Hazboun, S. Tetradis, Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27 (2015) 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>.
- [17] M. Song, A. Alshaikh, T. Kim, S. Kim, M. Dang, S. Mehrzarin, K.-H. Shin, M. Kang, N.-H. Park, R.H. Kim, Preexisting Periapical Inflammatory Condition Exacerbates Tooth Extraction-induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw Lesions in Mice, *J Endod* 42 (2016) 1641–1646. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.07.020>.
- [18] V. Thumbigere-Math, B.S. Michalowicz, J.S. Hodges, M.L. Tsai, K.K. Swenson, L. Rockwell, R. Gopalakrishnan, Periodontal Disease as a Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, *J Periodontol* 85 (2014) 226–233. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130017>.
- [19] F. Erdemci, Y. Gunaydin, M. Sencimen, I. Bassorgun, M. Ozler, S. Oter, A. Gulses, A. Gunal, S. Sezgin, G.R. Bayar, N. Dogan, İ.K. Gider, Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats, *Int J Oral Maxillofac Surg* 43 (2014) 777–783. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.007>.
- [20] B. Kan, M. Sencimen, G.R. Bayar, P. Korkusuz, A.T. Coskun, A. Korkmaz, E. Bahador, T. Zerener, Histomorphometric and Microtomographic Evaluation of the Effects of Hyperbaric Oxygen and Systemic Ozone, Used Alone and in Combination, on Calvarial Defect Healing in Rats, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 73 (2015) 1231.e1–1231.e10. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.02.018>.
- [21] C.G.J. Monteiro, E.M. Vieira, C. Emerick, R.S. Azevedo, V.A.B. Pascoal, N. Homsy, R.X. Lins, Ozonated oil effect for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in rats undergoing zoledronic acid therapy, *Clin Oral Investig* 25 (2021) 6653–6659. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03951-3>.

- [22] W. Xiao, H. Tang, M. Wu, Y. Liao, K. Li, L. Li, X. Xu, Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, *Biosci Rep* 37 (2017). <https://doi.org/10.1042/BSR20170658>.
- [23] Y. Lim, H. Lee, B. Woodby, G. Valacchi, Ozonated Oils and Cutaneous Wound Healing, *Curr Pharm Des* 25 (2019) 2264–2278. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190702100504>.
- [24] J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, C. Schoeffler, S.L. Dohan, A.J.J. Dohan, J. Mouhyi, D.M. Dohan, Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101 (2006) e56–e60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>.
- [25] L. Fortunato, F. Bennardo, C. Buffone, A. Giudice, Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 48 (2020) 268–285. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.014>.
- [26] J.-W. Kim, S.-J. Kim, M.-R. Kim, Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 52 (2014) 854–859. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.07.256>.
- [27] S. Szentpeteri, L. Schmidt, L. Restar, G. Csaki, G. Szabo, M. Vaszilko, The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 78 (2020) 738–748. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.12.008>.
- [28] D. Steller, N. Herbst, R. Pries, D. Juhl, S.G. Hakim, Positive impact of Platelet-rich plasma and Platelet-rich fibrin on viability, migration and proliferation of osteoblasts and fibroblasts treated with zoledronic acid, *Sci Rep* 9 (2019) 8310. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43798-z>.
- [29] N. Percie du Sert, V. Hurst, A. Ahluwalia, S. Alam, M.T. Avey, M. Baker, W.J. Browne, A. Clark, I.C. Cuthill, U. Dirnagl, M. Emerson, P. Garner, S.T. Holgate, D.W. Howells, N.A. Karp, S.E. Lazic, K. Lidster, C.J. MacCallum, M. Macleod, E.J. Pearl, O.H. Petersen, F. Rawle, P. Reynolds, K. Rooney, E.S. Sena, S.D. Silberberg, T. Steckler, H. Würbel, The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research, *PLoS Biol* 18 (2020) e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>.
- [30] M.A. Awadeen, F.A. Al-Belasy, L.E. Ameen, M.E. Helal, M.E. Grawish, Early therapeutic effect of platelet-rich fibrin combined with allogeneic bone marrow-derived stem cells on rats' critical-sized mandibular defects, *World J Stem Cells* 12 (2020) 55–69. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i1.55>.
- [31] M.C. Silva, I.F. Delamura, M.E. de Sá Simon, S. Barbosa, D.T. Ting, K. Bechara, J.A. Shibli, C.F. Mourão, A.P.F. Bassi, E. Ervolino, L.P. Faverani, 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* 15 (2024) 353. <https://doi.org/10.3390/jfb15120353>.
- [32] T.R.T. de França, F.M. de M. Ramos-Perez, A. dos A. Pontual, J.F.L. de Castro, P.R.F. Bonan, D.E. da C. Perez, Effects of Zoledronic Acid in Experimental Periapical Lesions in Rats: An Imaging

- and Histological Analysis, *Braz Dent J* 28 (2017) 566–572. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601558>.
- [33] M.L. Bouxsein, S.K. Boyd, B.A. Christiansen, R.E. Guldberg, K.J. Jepsen, R. Müller, Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography, *Journal of Bone and Mineral Research* 25 (2010) 1468–1486. <https://doi.org/10.1002/jbmr.141>.
  - [34] T.J. de Lima Neto, L.A. Delanora, M.E. de Sá Simon, K.H. Carmo Ribeiro, M.A. Matsumoto, M.J. Quirino Louzada, J.A. Shibli, E. Ervolino, L.P. Faverani, Ozone Improved Bone Dynamic of Female Rats Using Zoledronate, *Tissue Eng Part C Methods* 30 (2024) 1–14. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2023.0159>.
  - [35] L.A. Delanora, T.J. de Lima Neto, T.E. da Rocha, G.R.C. Silveira, L. Levin, J.A. Shibli, E. Ervolino, C.F. Mourão, L.P. Faverani, 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* 13 (2025) 1248. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051248>.
  - [36] R.R. Vivan, C.E. Mecca, C.C. Bigueti, A.C.M. Rennó, R. Okamoto, B.C. Cavenago, M.H. Duarte, M.A. Matsumoto, Experimental maxillary sinus augmentation using a highly bioactive glass ceramic, *J Mater Sci Mater Med* 27 (2016) 41. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5652-7>.
  - [37] P. Mondello, V. Pitini, C. Arrigo, S. Mondello, M. Mian, G. Altavilla, Necrotizing fasciitis as a rare complication of osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma treated with lenalidomide: case report and review of the literature, *Springerplus* 3 (2014) 123. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-123>.
  - [38] M. Hatipoglu, N. Alptekin, M. Avunduk, Effects of alpha-tocopherol on gingival expression of inducible nitric oxide synthase in the rats with experimental periodontitis and diabetes, *Niger J Clin Pract* 19 (2016) 480. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.183301>.
  - [39] J. Li, W. Wang, Positive effect of pentoxifylline on medication-related osteonecrosis of the jaw, *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 121 (2020) 264–267. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.12.003>.
  - [40] S.H. Tella, J.C. Gallagher, Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, *J Steroid Biochem Mol Biol* 142 (2014) 155–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.008>.
  - [41] G. Tenore, A. Zimbalatti, F. Rocchetti, F. Graniero, D. Gaglioti, A. Mohsen, M. Caputo, M. Lollobrigida, L. Lamazza, A. De Biase, E. Barbato, U. Romeo, Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study, *J Clin Med* 9 (2020) 3505. <https://doi.org/10.3390/jcm9113505>.
  - [42] L.F. Toro, Avaliação do processo de reparo peri-implantar em ratas tratadas com dose oncológica ou dose osteoporótica de zoledronato, Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2019.
  - [43] Y. Zhang, S. Jia, G. Wen, S. Xie, Z. Song, M. Qi, Y. Liang, W. Bi, W. Dong, Zoledronate Promotes Peri-Implant Osteogenesis in Diabetic Osteoporosis by the AMPK Pathway, *Calcif Tissue Int* 113 (2023) 329–343. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01112-0>.
  - [44] M.R. Jamalpour, S. Shahabi, M. Baghestani, A. Shokri, S. Jamshidi, S. Khazaei, Complementarity of surgical therapy, photobiomodulation, A-PRF and L-PRF for management of medication-

related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): an animal study, BMC Oral Health 22 (2022) 241. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02275-2>.

- [45] D. Nogueira, I.M. Caldas, R.J. Dinis-Oliveira, Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Clinical and forensic aspects, Arch Oral Biol 155 (2023) 105792. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105792>.
- [46] O. Di Fede, C. Del Gaizo, V. Panzarella, G. La Mantia, P. Tozzo, A. Di Grigoli, A. Lo Casto, R. Mauceri, G. Campisi, Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series, J Clin Med 11 (2022) 5307. <https://doi.org/10.3390/jcm11185307>.