

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 19/01/2025.

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

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DEBRIDAMENTO
MECÂNICO NO TRATAMENTO DA PERI-IMPLANTITE
EXPERIMENTAL EM RATAS TRATADAS COM ZOLEDRONATO

LUAN FELIPE TORO

ORIENTADOR: PROF. ASSOC. EDILSON ERVOLINO

COORIENTADOR: PROF. ASSOC. CLÁUDIO APARECIDO CASATTI

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

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Toro, Luan Felipe.

Avaliação da eficácia e segurança do debridamento mecânico no tratamento da peri-implantite experimental em ratas tratadas com zoledronato / Luan Felipe Toro. - Botucatu, 2023

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

Orientador: Edilson Ervolino

Coorientador: Cláudio Aparecido Casatti

Capes: 20600003

1. Ácido zoledrônico. 2. Desbridamento. 3. Implantes dentários. 4. Osteonecrose. 5. Peri-implantite.

Palavras-chave: Ácido zoledrônico; Desbridamento; Implantes dentários; Osteonecrose; Peri-implantite.

LUAN FELIPE TORO

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DEBRIDAMENTO MECÂNICO NO
TRATAMENTO DA PERI-IMPLANTITE EXPERIMENTAL EM RATAS TRATADAS
COM ZOLEDRONATO**

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

Orientador: Prof. Assoc. Edilson Ervolino

Coorientador: Prof. Assoc. Cláudio Aparecido Casatti

Comissão examinadora:

Prof. Assoc. Edilson Ervolino

Faculdade de Odontologia, Câmpus de Araçatuba, UNESP

Orientador

Prof. Dr. Gestter Willian Lattari Tessarin

Centro Universitário do Norte de São Paulo, UNORTE

Prof^a. Assoc. Mariza Akemi Matsumoto

Faculdade de Odontologia, Câmpus de Araçatuba, UNESP

Prof. Tit. Valdir Gouveia Garcia

Faculdade de Odontologia, Câmpus de Araçatuba, UNESP

Prof^a. Tit. Maeli Dal Pai

Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP

Aprovada em ____/____/____.

Botucatu – SP

DADOS CURRICULARES

LUAN FELIPE TORO

- Nascimento:** 03 de novembro de 1992
Birigui – SP
- Filiação:** Valdir Olgado Toro
Márcia Sueli Jorge Toro
- 2008 - 2010:** Ensino Médio
Escola Estadual “Prof^a. Regina Valarini Vieira”, Birigui – SP
- 2011 - 2016:** Curso de Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia, Câmpus de Araçatuba – SP
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP
- 2017 - 2019:** Curso de Mestrado Acadêmico em Biologia Geral e Aplicada
Área de concentração: Biologia Celular Estrutural e Funcional
Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu – SP
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP
- 2019 - 2023:** Curso de Doutorado em Biologia Geral e Aplicada
Área de concentração: Biologia Celular Estrutural e Funcional
Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu – SP
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

edicatória

Aos meus pais, Valdir e Marcia.

À minha irmã, Aniele.

Por sempre viverem meus sonhos. Esta conquista é nossa!



gradecimentos

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, em primeiro lugar, e à **Nossa Senhora**, minha constante fonte de intercessão junto a Ele, pelo dom da vida e por me permitirem alcançar tamanha realização. Pela saúde sempre intacta em meio aos tempos turbulentos pelos quais passamos. Pela fortaleza, consolo e amparo nos momentos mais difíceis e duvidosos. Pelos incontáveis sorrisos, alegrias e vitórias conquistadas ao longo do caminho. Minha eterna reverência, gratidão e amor!

Ao meu pai, **Valdir O. Toro**, exemplo de hombridade, caráter, disciplina e afeto. À minha mãe, **Marcia S. J. Toro**, tradução literal das palavras doação e dedicação. Pelo apoio incondicional em todas as minhas decisões e por não medirem quaisquer esforços para que eu pudesse realizar meus sonhos. Os meus passos até aqui só foram possíveis porque eu tinha um solo firme para me sustentar. Obrigado por tanto, sempre. Eu amo vocês!

À minha irmã, **Aniele M. T. Fagundes**, meu exemplo de organização, empenho, capricho e vontade de ser cada dia melhor. Por todas as conversas, preocupações e conselhos. Eu amo você e estarei sempre aqui torcendo pela sua felicidade! E ao meu **Apolo**, por me ensinar da maneira mais pura e espontânea que o verdadeiro amor independe das espécies.

Ao meu eterno mestre, orientador e hoje grande amigo, **Prof. Assoc. Edilson Ervolino**, por me estender as mãos desde a iniciação científica. Por me ensinar não somente a histologia que eu tanto amo, ou as bases da pesquisa científica, mas por sempre ir além do profissional, demonstrando que é possível ser gigante sem precisar diminuir qualquer pessoa. Por toda convivência durante estes doze anos e pelas portas que me abriu. Por ter me ajudado a dar os primeiros passos na vida acadêmica, por ter contribuído diretamente para que eu me tornasse mestre, depois docente e, hoje, doutor. Sonhamos juntos, voamos alto e chegamos longe, meu professor! Minha eterna gratidão, admiração e respeito!

Ao meu coorientador, **Prof. Assoc. Cláudio A. Casatti**, pelos ricos conhecimentos transmitidos, pelo companheirismo e preocupações de um verdadeiro amigo durante todos estes anos. Ao **Prof. Tit. Valdir G. Garcia**, meu coorientador durante o mestrado, e um dos grandes idealizadores e responsáveis diretos pela execução deste trabalho. Agradeço por todo auxílio intelectual e prático, assim como pela sua disposição e prontidão na resolução dos problemas e contratempos que surgiram pelo caminho. À **Profª. Assoc. Letícia H. Theodoro** que, com sua vasta experiência, objetividade e visão futurista, sempre colaborou e ofereceu o suporte necessário à realização de todos os projetos desenvolvidos em nosso laboratório.

À **Profª. Assoc. Daniela C. dos Santos**, à **Profª. Assoc. Mariza A. Matsumoto** e à **Profª. Assoc. Letícia H. Theodoro**, pela valiosa participação e colaboração no Exame Geral

de Qualificação que precedeu esta tese. Toda análise crítica, sugestões, comentários e discussões foram fundamentais para o aprimoramento da versão final ora apresentada.

Aos membros da comissão examinadora do processo de defesa desta tese de doutorado, **Prof. Dr. Gestter W. L. Tessarin**, **Profª. Assoc. Mariza A. Matsumoto**, **Prof. Tit. Valdir G. Garcia**, **Profª. Tit. Maeli Dal Pai** e **Prof. Assoc. Edilson Ervolino**, pela prontidão, gentileza e disponibilidade em realizarem a avaliação deste trabalho. A indicação de tais nomes reflete a certeza de que cada um, com a sua devida expertise, apresentará grandiosa contribuição para o aprimoramento deste texto e para o direcionamento das futuras etapas desta pesquisa.

Aos integrantes atuais e aos que passaram pelo nosso **Laboratório de Osteobiologia Aplicada à Odontologia**, conduzido com maestria pelo **Prof. Assoc. Edilson Ervolino**, e constituído por alunos de graduação e de pós-graduação, em níveis de mestrado e doutorado. Em especial, aos meus amigos **João M. de Mello Neto**, **Thamires P. C. Souza**, **Eduardo Q. M. de Souza**, **Jéssica de O. A. Freire**, **Isabella Z. Guiati**, **Vinícius F. Ganzaroli**, **Mariane B. Olivo**, **Daniela P. de Sá**, **Cristian Statkiewicz**, **Fernanda F. V. dos Santos**, **Letícia C. Ferreira**, **Tiago E. da Rocha**, **Nathália J. de Araújo**, **Luy de A. Costa**, **Jéssica S. Santana**, **Glauco R. C. Silveira**, **João P. S. Franciscon**, **Yasmin P. de Souza**, **Leandro L. da Costa**, **Vitor H. M. Dourado**, **Estevão L. Pereira** e **André B. da Silva**, pela amizade construída, por todo empenho e auxílio nesta e em tantas outras pesquisas realizadas. Trabalhar em uma equipe tão unida e qualificada torna até o mais árduo trabalho uma tarefa prazerosa. Muito obrigado a cada um de vocês!

Ao **Eduardo Q. M. de Souza** e à **Jéssica de O. A. Freire**, pela inestimável colaboração em cada uma das etapas experimentais e laboratoriais deste trabalho, unindo esforços mesmo durante o isolamento social imposto pelo momento pandêmico vivido em prol da realização deste projeto. Sem vocês, nada disso seria possível!

Ao **Alexandre F. da Silva**, pelos incontáveis conselhos e momentos de incentivo. Por acreditar em mim muitas vezes mais do que eu mesmo e vibrar com as minhas conquistas. Obrigado pelo entusiasmo e, sobretudo, pela parceria. Alcançamos mais um degrau! Ao **João M. de Mello Neto**, pela cumplicidade e lutas compartilhadas desde a época da iniciação científica, além da colaboração imediata com as traduções deste texto. Estarei daqui torcendo e sempre aplaudindo as suas vitórias! E ao **Vinícius Fardin**, meu primo, não apenas por estar ao meu lado em todos os momentos, mas pela prontidão, gentileza e auxílio imensurável nos trâmites das etapas finais deste curso, perfazendo a conexão Birigui-Botucatu. Muito obrigado por sonharem comigo e me ajudarem a materializar esta importante conquista!

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP** e, em especial, ao **Instituto de Biociências de Botucatu**, nas pessoas do senhor diretor **Prof. Assoc. Luiz F. R. de Almeida**, e do senhor vice-diretor **Prof. Assoc. Willian F. Zambuzzi**, pela oportunidade de realizar este curso de pós-graduação.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada – PG-BGA**, nas pessoas da senhora coordenadora **Prof^a. Tit. Maeli Dal Pai**, do senhor vice-coordenador **Prof. Assoc. Luís A. Justulin Junior**, e do senhor ex-coordenador **Prof. Tit. José M. Sforcin**, pela eficiência exemplar, dedicação, senso de justiça e transparência na gestão deste conceituado programa de pós-graduação, do qual tanto me orgulho em carregar tais títulos acadêmicos.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP**, minha casa de formação, nas pessoas do senhor diretor **Prof. Tit. Glauco I. Miyahara**, e do senhor vice-diretor **Prof. Tit. Alberto C. B. Delbem**, pela possibilidade de execução desta e de tantas outras pesquisas desde a época da graduação.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES**, pela concessão de Bolsa de Doutorado, e à **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP**, pela concessão de Auxílio Regular à Pesquisa (processo FAPESP nº. 2019/17769-1), fundamental para a realização deste projeto.

À empresa **Dentfix®**, pela gentileza no desenvolvimento, fabricação e fornecimento dos implantes de titânio e dos cicatrizadores utilizados nesta pesquisa.

À **Disciplina de Histologia e Embriologia**, do Departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, representada pelos docentes **Prof. Assoc. Edilson Ervolino**, **Prof. Assoc. Cláudio A. Casatti**, **Prof^a. Assoc. Mariza A. Matsumoto** e **Prof^a. Ass. Dra. Alaíde Gonçalves**, pela possibilidade de realização das mais diversas atividades acadêmicas enquanto aluno de graduação e de pós-graduação, incluindo o Estágio Docência, requisito para a conclusão deste curso. O caminho foi longo e repleto de obstáculos, mas se tornou muito mais seguro quando trilhado ao lado de grandes mestres. Minha eterna gratidão por todas as oportunidades de crescimento pessoal e profissional!

Aos docentes da **Disciplina de Anatomia**, do Departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, **Prof. Tit. José A. de Oliveira**, **Prof^a. Assoc. Roberta Okamoto** e **Prof. Ass. Dr. Paulo R. Botacin**, pelo prazeroso convívio diário e por todos os ensinamentos dentro desta fascinante área do conhecimento.

A todos os **docentes** do Instituto de Biociência de Botucatu – UNESP e da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, minhas grandes fontes de inspiração, com os quais tive a honra de conviver e aprender a cada dia. Em especial, ao **Prof. Assoc. Juliano M. de Almeida** e à **Profª. Tit. Sandra H. P. de Oliveira**, pela amizade e incontáveis auxílios e ensinamentos, e ao **Prof. Assoc. Leonardo P. Faverani**, pela parceria e gentileza no fornecimento das fotografias clínicas que ilustram a introdução desta tese.

Aos **servidores técnico-administrativos** do Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP, e em especial, à **Sandra Cristina Vidotto**, supervisora da Seção Técnica de Pós-Graduação, bem como ao **Davi B. de O. Müller**, ex-supervisor da Seção Técnica de Pós-Graduação, por toda cordialidade, disposição e prontidão no direcionamento e na resolução das dúvidas e dos contratempos que surgiram durante o curso.

Ao **Departamento de Ciências Básicas** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, nas pessoas da chefe de departamento **Profª. Tit. Doris H. Matsushita**, e da vice-chefe de departamento **Profª. Ass. Dra. Alaíde Gonçalves**, e aos seus **servidores técnico-administrativos**, em especial à **Eliseide M. F. S. Navega**, ao **André L. M. Piedade**, ao **Arnaldo C. dos Santos** e ao **José A. G. Junqueira**, pelo auxílio e suporte na realização das mais diversas tarefas diárias, além de todo aprendizado e agradável convivência.

Aos **colegas de pós-graduação e companheiros de departamento**, com o quais tive a oportunidade de estudar, pesquisar e viver momentos indescritíveis, dentro e fora da universidade. Minha gratidão por todo carinho e auxílio gentilmente prestados ao longo desta caminhada. Sigam firmes no propósito, alçando vôos cada vez mais altos!

À **Fundação Educacional de Andradina – FEA**, na pessoa da senhora diretora acadêmica **Profª. Dra. Carla R. S. B. Guerra**, ao **Centro Universitário Toledo – UNITOLEDO WYDEN**, nas pessoas do senhor reitor **Prof. Leandro M. Lopes**, e da senhora pró-reitora acadêmica **Profª. Dra. Marisa R. Lopes**, e ao **Centro Universitário de Santa Fé do Sul – UNIFUNEC**, nas pessoas do senhor reitor **Prof. Dr. Guilherme H. Yamanari**, e do senhor pró-reitor acadêmico e de extensão **Prof. Dr. Max D. Faria**, por me confiarem suas salas de aula e permitirem a vivência completa da docência. E a todos os meus estimados **alunos**, pelo carinho, respeito e possibilidade de transmitir não somente o pouco conhecimento que me cabe, mas de aprender a cada nova aula. Chego nesta importante etapa da minha vida com a convicção de que ser professor é a mais nobre missão que desejo sempre levar adiante.

A todos os meus **familiares**, pelo incessável apoio e incentivo. À minha querida avó paterna, **Esther O. Toro** (*in memoriam*), que tanto me incentivou e sonhava junto comigo

estas conquistas. Conseguimos, vizinha! Vou carregar este título com o mesmo carinho que orgulhosamente me chamava, mesmo antes de conquistá-lo. Ao meu avô paterno **Urbano T. Costa** (*in memoriam*), à minha avó materna **Marli C. Jorge**, e ao meu avô materno **Jaime Jorge**, por todas as orações e amor incondicional que vivemos até hoje. Aos meus tios e primos, **Josiane J. Fardin**, **Márcio Fardin**, **Thaís Fardin** e **Vinícius Fardin**, pela participação em todas as etapas da minha vida. Ao meu cunhado **Gustavo F. da S. Molck**, pela parceria e auxílios sempre pautados em um conhecimento admirável.

Aos grandes **amigos** que encontrei ao longo da vida, **Desirée A. Caldeira**, **Carolina C. S. Lacerda**, **Diva G. Demarchi**, **Raquel L. Balesteros**, **Rafaela B. Érnica**, **Natalie B. Alvares**, **Marina S. Gonçalves**, **Denis Contini**, **Márcio R. Contardi**, **Rafael da S. Gonsalves**, **Jeferson R. C. dos Anjos**, **Jaqueline S. Hassumi**, **Jadison J. Conforte**, **Henrique R. Matheus**, **Ana M. V. Vasques** e **Juliana R. Becker**, por sempre estarem ao meu lado, oferecendo apoio nas dificuldades e comemorando cada conquista.

E por fim, meu profundo respeito aos **animais** utilizados nesta pesquisa, por servirem à ciência com suas próprias vidas.

pígrafe

**“A tarefa não é tanto ver o que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”**

Arthur Schopenhauer

R esumo

TORO, L. F. Avaliação da eficácia e segurança do debridamento mecânico no tratamento da peri-implantite experimental em ratas tratadas com zoledronato. 2023. 115 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu/SP.

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (ONMM) é um efeito adverso desencadeado pelo uso de drogas com ação antirreabsortiva sobre o tecido ósseo, como é o caso dos bisfosfonatos (BFs). Nos últimos anos tem aumentado o número de casos de ONMM relacionada aos implantes odontológicos (ONMM-IO), durante ou após o uso destes fármacos. Estudos correlacionam tal terapia medicamentosa e a peri-implantite (PI) com o desencadeamento da ONMM-IO. Assim, um tratamento efetivo e seguro para a PI ao longo de uma terapia com BFs pode significar a manutenção do implante e evitar a ocorrência da ONMM-IO. O debridamento mecânico (DM) é o tratamento padrão e a primeira opção de escolha para a maioria dos casos de PI, porém, sua efetividade e segurança em pacientes sob terapia com drogas antirreabsortivas ainda não foram esclarecidas. Diante disso, o objetivo primário do presente estudo foi avaliar a efetividade e a segurança do emprego do DM no tratamento da peri-implantite experimental (PiE) em ratas com implantes osseointegrados e posteriormente tratadas com zoledronato. Ratas Wistar senescentes foram inicialmente submetidas à exodontia do incisivo superior direito e à instalação imediata de um implante de titânio no local. Após 8 semanas, nas ratas em que os implantes se encontravam osseointegrados (N=24), foi realizada a exposição da plataforma do implante e a instalação de um cicatrizador. Os animais foram divididos nos grupos: C (Controle), ZOL, ZOL-PiE e ZOL-PiE-DM. Na 9ª semana, foi iniciado o tratamento medicamentoso, o qual consistiu na administração de 0,45ml de solução de cloreto de sódio 0,9% (grupo C) ou 0,45ml da mesma solução acrescida de 100µg/Kg de zoledronato (grupos ZOL, ZOL-PiE e ZOL-PiE-DM), a cada 4 dias, durante 10 semanas. Decorridas 5 semanas do início do tratamento medicamentoso, foi instalada uma ligadura de algodão ao redor dos implantes para indução da PiE nos grupos ZOL-PiE e ZOL-PiE-DM, a qual foi mantida em posição por 5 semanas (grupo ZOL-PiE) ou por 2 semanas (grupo ZOL-PiE-DM), quando foi removida e executado o tratamento local pelo DM. A eutanásia foi efetuada na 19ª semana. As maxilas contendo os implantes foram dissecadas, submetidas ao processamento laboratorial, e as secções histológicas foram coradas pela hematoxilina-eosina para análise histopatológica, análise

histométrica da porcentagem de tecido ósseo total (PTO-T) e da porcentagem de tecido ósseo não vital (PTO-NV) na região peri-implantar, ou destinadas à reação imunoistoquímica para detecção e quantificação do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), da interleucina 1 beta (IL-1 β), do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), da osteocalcina (OCN), e da fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP). Os dados foram analisados estatisticamente com nível de significância de 5%. No grupo C, os tecidos situados ao redor do implante exibiram aspectos de normalidade. No tecido conjuntivo peri-implantar em ZOL, ZOL-PiE e ZOL-PiE-DM foi observada a presença de infiltrado inflamatório de grau leve, intenso e moderado, respectivamente. Da mesma forma, a imunomarcagem para TNF α e IL-1 β acompanhou os achados histopatológicos. ZOL e ZOL-PiE-DM apresentaram menor imunomarcagem para VEGF em relação ao grupo C. Houve menor quantidade de células TRAP-positivas, bem como menor imunomarcagem para OCN nos grupos tratados com zoledronato em relação ao grupo C, sendo que ZOL-PiE-DM apresentou ainda menor imunomarcagem para OCN em relação ao ZOL. A PTO-T não diferiu entre os grupos, porém, ZOL, ZOL-PiE e ZOL-PiE-DM apresentaram maior PTO-NV em relação ao grupo C, sendo que ZOL-PiE-DM apresentou ainda maior PTO-NV em relação ao ZOL e ao ZOL-PiE. Conclui-se que o DM, empregado de forma convencional e como monoterapia, não se mostrou uma proposta efetiva e, tampouco, segura para o tratamento da PiE em ratas tratadas com dose oncológica de zoledronato, podendo se constituir em um fator de risco agravante e/ou desencadeador da ONMM-IO.

Palavras-chave: Ácido zoledrônico. Desbridamento. Implantes dentários. Osteonecrose. Peri-implantite.



Abstract

TORO, L. F. Evaluation of the effectiveness and safety of mechanical debridement for the treatment of experimental peri-implantitis in rats treated with zoledronate. 2023. 115 p. Thesis (Doctoral degree) - Institute of Biosciences, São Paulo State University, Botucatu/SP.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is an adverse drug reaction triggered by the use of antiresorptive agents, such as bisphosphonates (BPs). There has been an increase in dental implant-related MRONJ (MRONJ-DI) cases reported before and after the use of these drugs. Previous studies have shown that there is a correlation between peri-implantitis (PI) in patients undergoing treatment with BPs and the onset of MRONJ-DI. Thus, safe and effective treatment of PI in patients undergoing BPs therapy is needed. Mechanical debridement (MD) is the gold standard approach for the treatment of PI. However, its effectiveness and safety have not been confirmed in patients undergoing antiresorptive drug therapy. Therefore, this study aimed to evaluate the effectiveness and safety of MD for the treatment of experimental peri-implantitis (EPI) in rats undergoing zoledronate therapy. Senescent female Wistar rats were initially submitted to the extraction of the upper right incisor and immediate titanium implant placement. Eight weeks after the implant placement, healing abutments were installed in the osseointegrated implants (N=24) and the animals were divided into four groups as follows: C (Control), ZOL, ZOL-PiE and ZOL-PiE-DM. For ten weeks, rats were submitted to systemic treatment with 0.45ml of sodium chloride solution (0.9%) (group C) or 0.45ml of this same solution plus 100µm/Kg of zoledronate (groups ZOL, ZOL-PiE and ZOL-PiE-DM), every four days. Five weeks after the beginning of the systemic treatment, a cotton ligature was installed around the dental implants to induce EPI in groups ZOL-PiE and ZOL-PiE-DM. The ligature was maintained for five weeks (group ZOL-PiE) or two weeks (group ZOL-PiE-DM), when it was removed and DM was performed. Euthanasia was performed at nineteenth week. The upper jaws were dissected and submitted to laboratory processing. The histological sections were submitted to hematoxylin-eosin staining for histopathological analysis and histometric analysis of the percentage of total bone tissue (PTBT) and the percentage of non-vital bone tissue (PNVBT) in the peri-implant area, or intended for immunohistochemical reaction for detection and quantification of tumor necrosis factor alfa (TNFα), interleukin 1 beta (IL-1β), vascular endothelial growth factor (VEGF), osteocalcin (ONC) and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). Data were

analyzed considering $p < 0.05$ as statistically significant. In group C, peri-implant tissues had a normal pattern of cellularity and structure. In groups ZOL, ZOL-PiE and ZOL-PiE-DM there was a mild, intense and moderate inflammatory infiltrate in the connective tissues, respectively. Similarly, immunolabeling for TNF α and IL-1 β followed histopathological findings. ZOL and ZOL-PiE-DM showed lower immunolabeling for VEGF compared to group C. The number of TRAP-positive cells and the immunolabeling for OCN were lower in the groups treated with zoledronate compared to group C. ZOL-PiE-DM had even lower immunolabeling for OCN compared to ZOL. There was no difference in PTBT between groups, however, in ZOL, ZOL-PiE and ZOL-PiE-DM there was higher PNVBT compared to group C. ZOL-PiE-DM had even higher PNVBT compared to ZOL and ZOL-PiE. Hence, MD used conventionally as monotherapy is not a safe and effective therapy for EPI treatment in rats treated with oncologic dose of zoledronate, which may constitute a risk and/or trigger for the onset of MRONJ-DI.

Keywords: Debridement. Dental implants. Osteonecrosis. Peri-implantitis. Zoledronic acid.

Listas

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Aspecto histológico do tecido ósseo em condições de normalidade, com destaque para as células típicas e sua relação estrutural com a matriz óssea..	32
FIGURA 2 -	Estrutura química dos bisfosfonatos nitrogenados e representação da via do mevalonato, com destaque para o local de atuação destes fármacos	34
FIGURA 3 -	Fotografias evidenciando algumas das principais características clínicas da ONMM-IO	41
FIGURA 4 -	Fluxograma dos procedimentos executados ao longo do período experimental, com destaque para os eventos compreendidos durante o plano de tratamento medicamentoso e os diferentes grupos experimentais	50
FIGURA 5 -	Sequência de procedimentos cirúrgicos e clínicos executados ao longo do período experimental.....	55
FIGURA 6 -	Representação gráfica e fotografia evidenciando as características estruturais do implante de titânio e do cicatrizador utilizados no presente estudo	56
FIGURA 7 -	Posicionamento relativo e orientação do complexo implante-cicatrizador na maxila dos animais e representação das áreas de interesse para as análises microscópicas	61
FIGURA 8 -	Aspecto histopatológico do tecido conjuntivo peri-implantar nos diferentes grupos experimentais e morfologia dos osteoclastos mediante os tratamentos medicamentosos	69
FIGURA 9 -	Porcentagem de tecido ósseo total (PTO-T) e aspecto histopatológico do tecido ósseo peri-implantar nos diferentes grupos experimentais	70
FIGURA 10 -	Porcentagem de tecido ósseo não vital (PTO-NV) e aspecto histopatológico do tecido ósseo peri-implantar nos diferentes grupos experimentais, com destaque para as áreas de tecido ósseo não vital	71
FIGURA 11 -	Imunomarcagem para TNF α no tecido conjuntivo peri-implantar dos diferentes grupos experimentais.....	74
FIGURA 12 -	Imunomarcagem para IL-1 β no tecido conjuntivo peri-implantar dos diferentes grupos experimentais.....	75
FIGURA 13 -	Imunomarcagem para VEGF no tecido conjuntivo peri-implantar dos diferentes grupos experimentais.....	76
FIGURA 14 -	Imunomarcagem para OCN no tecido ósseo peri-implantar dos diferentes grupos experimentais.....	77

FIGURA 15 - Imunomarcção para TRAP no tecido ósseo peri-implantar dos diferentes grupos experimentais.....	78
---	-----------

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Peso corporal médio dos animais de cada grupo experimental durante os diferentes momentos de aferição ao longo do experimento **66**

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%.....	porcentagem
±.....	mais ou menos
®	marca registrada comercial
°C.....	graus Celsius
°GL	graus GL (Gay Lussac)
µg/Kg.....	microgramas por quilograma
µm.....	micrômetros
AAOMS.....	Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, <i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
AI.....	áreas de interesse
ALE	Alemanha
AM.....	Amazonas, Brasil
ANOVA.....	Análise de Variância
APCs.....	células apresentadoras de antígeno, <i>Antigen Presenting Cells</i>
aPDT.....	terapia fotodinâmica antimicrobiana, <i>Antimicrobial Photodynamic Therapy</i>
BFs.....	bisfosfonatos
BRA	Brasil
CA.....	Califórnia, Estados Unidos da América
CCAC	Conselho Canadense de Cuidado Animal, <i>Canadian Council on Animal Care</i>
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CONCEA.....	Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal
DAMPs.....	padrões moleculares associados a danos, <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DM.....	debridamento mecânico
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético, <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
EUA	Estados Unidos da América
FL	Flórida, Estados Unidos da América
FOA-UNESP	Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
g.....	gramas
GO	Goiás, Brasil

HE.....	hematoxilina-eosina
IBB-UNESP	Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
IL	interleucina, <i>Interleukin</i>
IM	intramuscular
IO.....	implantes odontológicos
IP.....	intraperitoneal
IV	intravenosa
LLLT	fotobiomodulação com <i>laser</i> de baixa potência, <i>Low-Level Laser Therapy</i>
LPS	lipopolissacarídeos
M.....	molar
MD.....	Maryland, Estados Unidos da América
mg/Kg.....	miligramas por quilograma
ml.....	mililitros
ml/Kg.....	mililitros por quilograma
mm.....	milímetros
mM	milimolares
mm ²	milímetros quadrados
MO.....	Missouri, Estados Unidos da América
NaCl.....	cloreto de sódio
NI.....	Niedersachsen, Alemanha
nº.....	número
OCN.....	osteocalcina, <i>Osteocalcin</i>
ONMM	osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa
ONMM-IO.....	osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa relacionada aos implantes odontológicos
PAMPs.....	padrões moleculares associados a patógenos, <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PBS	tampão fosfato-salino, <i>Phosphate Buffered-Saline</i>
pH	potencial hidrogeniônico
PI.....	peri-implantite
PiE	peri-implantite experimental
PR	Paraná, Brasil
PTO-NV	porcentagem de tecido ósseo não vital

PTO-T	porcentagem de tecido ósseo total
PVPI	polivinilpirrolidona iodo
RANKL	ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B, <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand</i>
RAR.....	raspagem e alisamento radicular
RJ.....	Rio de Janeiro, Brasil
rpm.....	rotações por minuto
SIPMO.....	Sociedade Italiana de Patologia e Medicina Oral, <i>Società Italiana di Patologia e Medicina Orale</i>
SP.....	São Paulo, Brasil
TNF.....	fator de necrose tumoral, <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRAP	fosfatase ácida resistente ao tartarato, <i>Tartrate-Resistant Acid Phosphatase</i>
UMB	unidade multicelular básica
VEGF.....	fator de crescimento do endotélio vascular, <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A -	Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FOA-UNESP	115
---------------------	--	------------



umário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	30
2	OBJETIVOS.....	45
3	METODOLOGIA.....	47
3.1	ANIMAIS UTILIZADOS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	48
3.1.1	Protocolo de habituação dos animais	48
3.1.2	Anestesia geral	49
3.2	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	49
3.2.1	Exodontia do incisivo superior e instalação do implante de titânio.....	50
3.2.2	Reabertura e exposição da plataforma do implante de titânio	51
3.2.3	Definição dos grupos experimentais e plano de tratamento medicamentoso	52
3.2.3.1	<i>Grupos experimentais</i>	<i>53</i>
3.2.4	Peri-implantite experimental (PiE) induzida por ligadura	53
3.2.5	Tratamento local por debridamento mecânico (DM).....	54
3.2.6	Cuidados pós-operatórios de rotina	54
3.2.7	Eutanásia e obtenção das amostras	54
3.3	PROCESSAMENTO LABORATORIAL	56
3.3.1	Coloração pela hematoxilina-eosina (HE)	57
3.3.2	Reação imunoistoquímica	57
3.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	59
3.4.1	Análise da condição geral de saúde dos animais e exame clínico intraoral.....	59
3.4.2	Análises microscópicas	60
3.4.2.1	<i>Áreas de interesse (AI) para as análises microscópicas.....</i>	<i>60</i>
3.4.2.2	<i>Análise histopatológica.....</i>	<i>61</i>
3.4.2.3	<i>Análises histométricas</i>	<i>62</i>
3.4.2.4	<i>Análises imunoistoquímicas.....</i>	<i>62</i>
3.4.3	Análise estatística dos dados.....	63
4	RESULTADOS	64
4.1	CONDIÇÃO GERAL DE SAÚDE DOS ANIMAIS E EXAME CLÍNICO INTRAORAL	65
4.1.1	Peso corporal dos animais.....	66
4.2	ASPECTO HISTOPATOLÓGICO DOS TECIDOS PERI-IMPLANTARES.....	66

4.3	PORCENTAGEM DE TECIDO ÓSSEO TOTAL (PTO-T) NA REGIÃO PERI-IMPLANTAR	68
4.4	PORCENTAGEM DE TECIDO ÓSSEO NÃO VITAL (PTO-NV) NA REGIÃO PERI-IMPLANTAR	68
4.5	PADRÃO DE IMUNOMARCAÇÃO PARA $TNF\alpha$, IL-1 β , VEGF, OCN E TRAP	72
4.6	$TNF\alpha$, IL-1 β , VEGF E OCN NOS TECIDOS PERI-IMPLANTARES.....	72
4.7	TRAP NO TECIDO ÓSSEO PERI-IMPLANTAR.....	73
5	DISCUSSÃO.....	79
5.1	PROBLEMATIZAÇÃO E CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	80
5.2	PROPOSIÇÃO DO MODELO EXPERIMENTAL	82
5.3	ASPECTOS CELULARES E TECIDUAIS DA REGIÃO PERI-IMPLANTAR..	87
5.4	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PROPOSIÇÕES FUTURAS	96
6	CONCLUSÃO	99
	REFERÊNCIAS	101
	APÊNDICES	114
	APÊNDICE A - Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FOA-UNESP	115



Introdução

1 INTRODUÇÃO

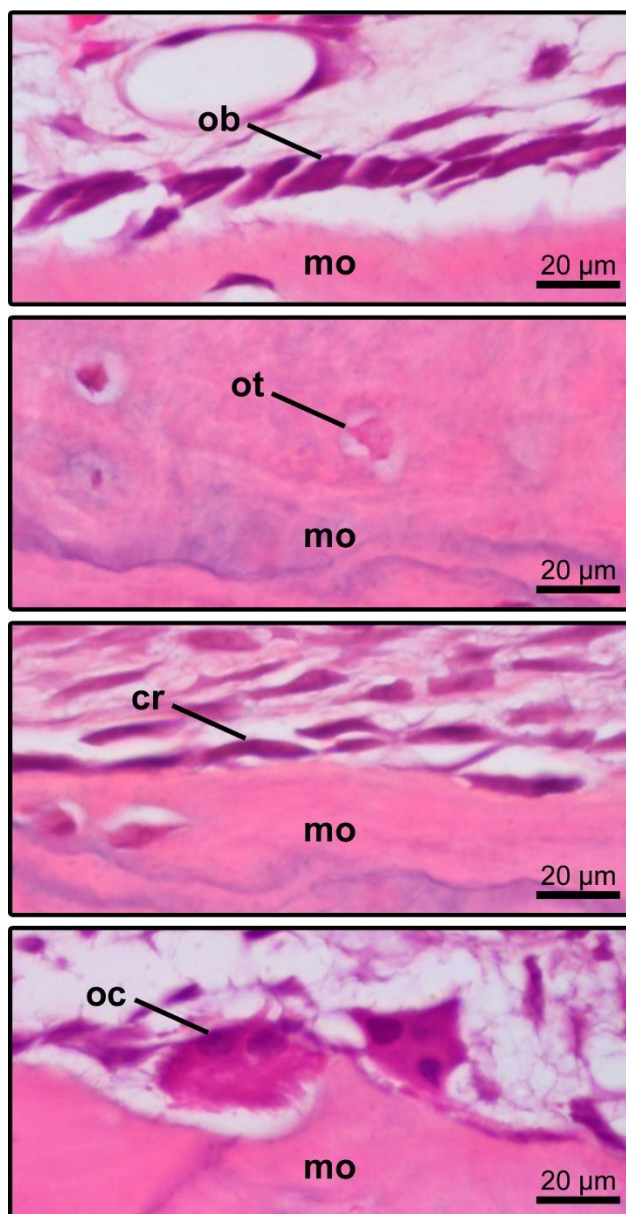
O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo, constituído basicamente por uma matriz extracelular mineralizada, denominada de matriz óssea, rica em fibras colágenas, proteínas não-colagenosas e cristais de hidroxiapatita, e por células típicas, dentre as quais estão os osteoblastos, os osteócitos, as células de revestimento ósseo e os osteoclastos (ANSARI; SIMS, 2020; BUCKWALTER *et al.*, 1996) (FIGURA 1). O tecido ósseo é o principal constituinte tecidual do osso enquanto órgão e, por esta razão, exerce importantes funções no organismo dos vertebrados, como suporte e proteção de órgãos e tecidos moles, locomoção, armazenamento de cálcio e fosfato, além de servir como arcabouço para abrigar a medula óssea (DATTA *et al.*, 2008). Apesar de sua aparência inerte, o osso é uma estrutura altamente complexa e dinâmica, sendo constantemente remodelado pela atuação conjunta de todas as células ósseas, com especial destaque à ação exercida pelos osteoclastos, que realizam a reabsorção óssea, e pelos osteoblastos, responsáveis pela subsequente neoformação da matriz (LOPES *et al.*, 2018; SIMS; GOOI, 2008).

O processo de remodelação óssea culmina com a substituição do tecido pré-existente por um tecido ósseo recém sintetizado, sendo que tal evento biológico pode ser didaticamente dividido em três etapas: I) a ativação e o início da reabsorção óssea pelos osteoclastos; II) o período de transição (ou período de reversão) entre a reabsorção e a neoformação óssea e; III) a formação óssea pelos osteoblastos (FLORENCIO-SILVA *et al.*, 2015; MATSUO; IRIE, 2008; SIMS; GOOI, 2008). Estes eventos ocorrem às custas de ações coordenadas das células ósseas, as quais, conjuntamente, constituem uma estrutura anatômica temporária denominada de unidade multicelular básica (UMB). Dentro da UMB, a atividade celular é combinada, ou também dita acoplada, seguindo o princípio de que a quantidade de osso reabsorvido pelos osteoclastos deve ser igual à quantidade de osso neoformado pelos osteoblastos (SIMS; GOOI, 2008). Entretanto, tais células também são capazes de atuar de modo independente, e este equilíbrio pode ser influenciado por diferentes fatores locais e/ou sistêmicos, incluindo estimulações biomecânicas, fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e, principalmente, hormônios (FLORENCIO-SILVA *et al.*, 2015).

Assim, a remodelação óssea normal é um processo fisiológico necessário para que ocorra o reparo de lesões e fraturas nos ossos, para que haja adaptação do esqueleto frente às diferentes forças mecânicas que nele incidem, bem como para garantir a homeostase do cálcio no organismo. Porém, o desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea pode resultar em diversas doenças e desordens esqueléticas (YAO *et al.*, 2020). Deste modo, nas situações em

que ocorre a maior ativação dos osteoclastos e/ou a redução da atividade dos osteoblastos, observa-se progressiva diminuição da massa óssea e a consequente alteração de sua microarquitetura, o que caracteriza as condições clínicas de osteopenia, osteoporose e/ou lesões osteolíticas (FLORENCIO-SILVA *et al.*, 2015; YAO *et al.*, 2020). Diante disso, com o intuito de frear o desbalanço metabólico, reduzindo a reabsorção óssea excessiva nestas condições em especial, a indústria farmacêutica desenvolveu fármacos com atividade antirreabsortiva, dentre os quais destacam-se os bisfosfonatos pela sua alta eficácia e ampla utilização (RUSSEL, 2011).

FIGURA 1 - Aspecto histológico do tecido ósseo em condições de normalidade, com destaque para as células típicas e sua relação estrutural com a matriz óssea.



Abreviações: *cr*, célula de revestimento ósseo; *mo*, matriz óssea; *ob*, osteoblasto; *oc*, osteoclasto; *ot*, osteócito. Coloração: HE. Aumento original: 1000x. Barras de escala: 20µm. FONTE: O Autor (2023).

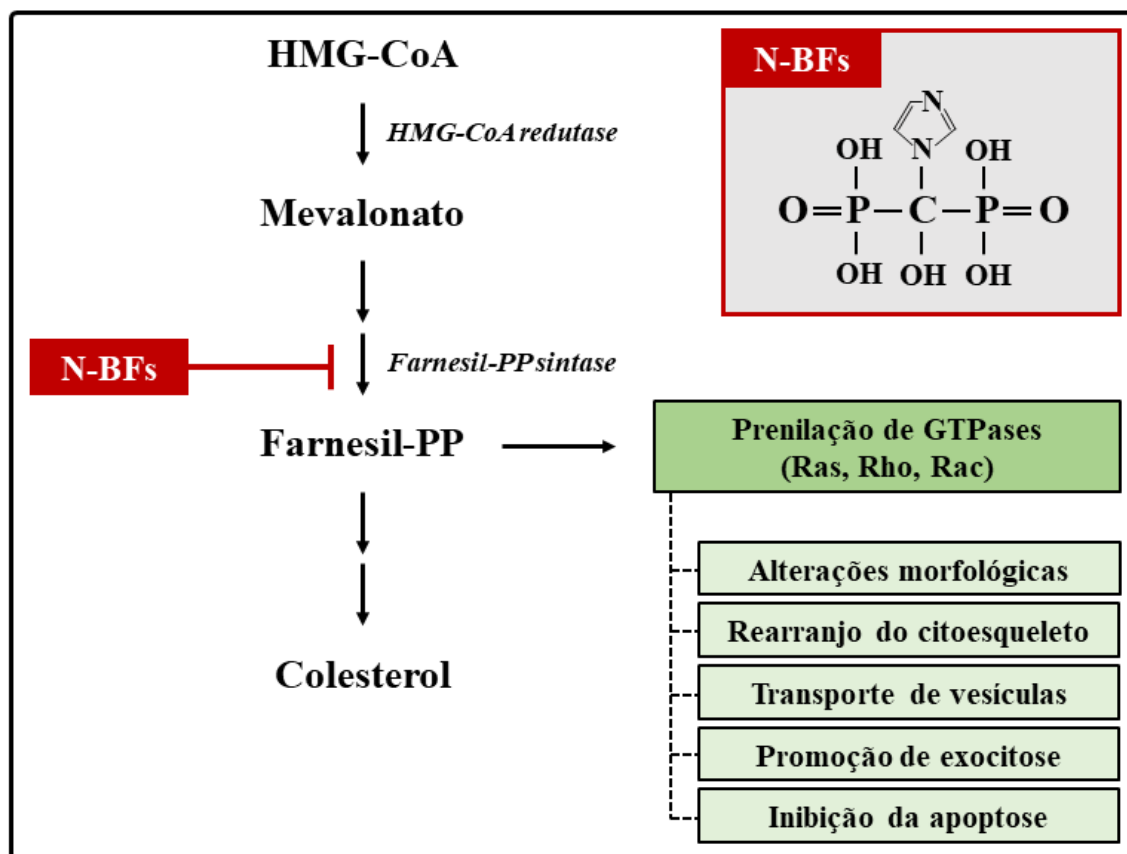
Os bisfosfonatos (BFs) constituem uma classe de medicamentos com potente ação inibitória sobre o processo de reabsorção óssea e que, deste modo, apresenta grande efetividade no tratamento de distúrbios esqueléticos que desencadeiam osteopenia, osteoporose e lesões ósseas líticas, tais como a própria osteoporose relacionada ao envelhecimento ou ao tratamento crônico com glicocorticóides, doença de Paget, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo, paratireoidismo primário, dentre outras (DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008; HAMADEH; NGWA; GONG, 2015). Além disso, os BFs mais potentes são comumente empregados como adjuvantes na terapia oncológica, com o intuito de evitar a progressão de metástases ósseas, controlar a hipercalcemia e a dor óssea em neoplasias malignas osteotrópicas, como é o caso dos tumores de mama, próstata, rim e pulmão (ORYAN; SAHVIEH, 2021; VANNALA; PALAIAN; SHANKAR, 2020). Com o avanço recente nas pesquisas sobre os mais diferentes efeitos dos BFs, estes vêm sendo empregados também no tratamento de alterações não relacionadas ao esqueleto, como é o caso das doenças neurodegenerativas. Existe ainda o interesse na utilização dos BFs como carreadores ósseos para outros tipos de drogas, como antibióticos, hormônios e medicamentos antineoplásicos. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar a real eficácia e segurança da utilização dos BFs para tais finalidades (CREMERS *et al.*, 2019).

A estrutura química dos BFs é relativamente simples, sendo análoga ao pirofosfato endógeno, e constituída por um carbono central ligado de forma covalente a dois grupamentos fosfatos e duas cadeias laterais, chamadas de R1 e R2 (FIGURA 2). Enquanto R1 é responsável por mediar a afinidade das moléculas do fármaco pelos cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea, R2 é a responsável pelas principais propriedades farmacológicas do medicamento, incluindo a sua potência (EBETINO, 2011; ROGERS *et al.*, 2011; ROGERS; MÖNKKÖNEN; MUNOZ, 2020; SOARES *et al.*, 2016). A presença ou a ausência de nitrogênio na cadeia lateral R2 permite classificar quimicamente os BFs em nitrogenados e não nitrogenados (CHADA *et al.*, 2013), e tal característica está intimamente relacionada ao mecanismo de ação destes fármacos (EBETINO, 2011; ROGERS *et al.*, 2011; ROGERS; MÖNKKÖNEN; MUNOZ, 2020; SOARES *et al.*, 2016).

Os BFs nitrogenados são os mais utilizados na atualidade e dentre eles estão: pamidronato, neridronato, olpadronato, alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato, sendo que este último apresenta a maior potência relativa quando comparado aos demais (ORYAN; SAHVIEH, 2021). Estes fármacos são capazes de alterar o metabolismo ósseo pela interrupção da via do mevalonato nos osteoclastos, por meio da inativação da enzima farnesil-PP sintase. Tal ação impede a formação dos produtos farnesil-PP e geranilgeranil-PP, os quais

se mostram essenciais à prenilação de pequenas proteínas GTPases, como Ras, Rho e Rac. A ausência destas proteínas, por sua vez, está diretamente relacionada com importantes alterações morfológicas e no citoesqueleto dos osteoclastos, o que impossibilita a formação da zona clara e da zona pregueada, necessárias ao acoplamento destas células na matriz óssea e à criação do microambiente propício para a reabsorção, além de prejudicar o tráfego intracelular de vesículas. A ausência destas GTPases parece ainda estar associada com a inibição da osteoclastogênese e com a indução prematura da apoptose em osteoclastos ativos (CREMERS *et al.*, 2019; EBETINO, 2011; ROGERS *et al.*, 2011; ROGERS; MÖNKKÖNEN; MUNOZ, 2020; SOARES *et al.*, 2016) (FIGURA 2).

FIGURA 2 - Estrutura química dos bisfosfonatos nitrogenados e representação da via do mevalonato, com destaque para o local de atuação destes fármacos.



Abreviação: N-BFs, bisfosfonatos nitrogenados. FONTE: O Autor (2023).

Devido à sua peculiar característica de adsorção aos tecidos mineralizados, a liberação dos BFs ocorre principalmente quando existe a reabsorção da região de tecido ósseo na qual estão depositados, fato este que responde por sua longa meia-vida. Ao ser liberado, o fármaco pode então ser fagocitado pelos osteoclastos e retornar à circulação sistêmica, sendo excretado pela via renal ou até mesmo reincorporado ao osso (CREMERS *et al.*, 2019). Este processo

farmacocinético cíclico dos BFs no organismo parece ser o principal responsável pela sua detecção em pequenas quantidades na urina de pacientes até mesmo dez anos após a interrupção do tratamento medicamentoso (SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2010).

O uso de BFs, assim como o de quaisquer outros fármacos, pode estar relacionado à ocorrência de reações adversas. A maior parte destas reações está associada aos distúrbios do trato gastrointestinal superior, à toxicidade renal, além de dores musculares e articulares, reações de hipersensibilidade, dentre outras (PAPAPETROU, 2009). Entretanto, uma reação adversa que merece destaque, principalmente dentro da área odontológica, é a osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (ONMM), a qual tem sido observada cada vez com maior frequência em função da crescente utilização desta classe de fármacos e também em razão do aumento significativo na expectativa de vida da população de modo geral (LUNGU *et al.*, 2018; MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2022).

A ONMM foi definida pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS, *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) como a condição patológica caracterizada pela presença de osso exposto na região maxilofacial, ou osso que pode ser sondado através de fístula intra ou extraoral, por um período maior do que oito semanas, em pacientes submetidos a tratamento prévio ou atual com droga antirreabsortiva, sozinha ou combinada com imunomoduladores, e/ou droga antiangiogênica, e que não possuem histórico de radioterapia ou doença metastática nesta região (RUGGIERO *et al.*, 2022). Para a Sociedade Italiana de Patologia e Medicina Oral (SIPMO, *Società Italiana di Patologia e Medicina Orale*), a ONMM é uma reação medicamentosa adversa, descrita como a progressiva destruição e morte do osso, que acomete a mandíbula e a maxila de pacientes expostos ao tratamento com medicamentos conhecidos por aumentarem o risco da doença, na ausência de um tratamento prévio com radiação (CAMPISI *et al.*, 2020). Além dos BFs, que são os mais frequentemente associados à ocorrência da ONMM, outros medicamentos com atividade antirreabsortiva também têm sido relacionados, como é o caso do Denosumab, um potente inibidor seletivo do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL, *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand*) (ELEUTHERAKIS-PAPAIAKOVOU; BAMIAS, 2017; HAMADEH; NGWA; GONG, 2015). Assim, à medida em que surgem novos relatos e estudos acerca desta condição, as suas definições e nomenclaturas vão sendo atualizadas, constituindo-se, inclusive, em controversos pontos de discussão entre os mais renomados pesquisadores da área.

A ONMM pode ser distinguida de outras afecções ósseas com base em seu histórico e exame clínico (RUGGIERO *et al.*, 2022). Segundo estes aspectos, a ONMM foi categorizada nos seguintes estadiamentos: I) paciente de risco - paciente assintomático e sem a presença de osso exposto, porém, que foi tratado com droga antirreabsortiva por via intravenosa (IV) ou oral; II) estágio 0 - não há evidência de osso necrótico exposto, porém, estão presentes sintomas não específicos ou sinais clínicos e radiográficos e/ou histopatológicos de osteonecrose; III) estágio 1 - presença de osso necrótico exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula em paciente assintomático, sem evidências de infecção e/ou inflamação; IV) estágio 2 - presença de osso necrótico exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula em paciente sintomático, com evidências de infecção e/ou inflamação e; V) estágio 3 - presença de osso necrótico exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula em paciente sintomático, com evidências de infecção e um ou mais dos seguintes sinais clínicos: necrose óssea que se estende além da região de osso alveolar, fratura patológica, fístula extraoral, comunicação com os seios da face ou com a cavidade nasal e osteólise que se estende para a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar (RUGGIERO *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2022).

A presença da ONMM compromete significativamente a qualidade de vida do paciente e, além disso, a progressão da doença pode culminar em consequências devastadoras (CAMINHA *et al.*, 2020; TENORE *et al.*, 2020). Seu tratamento pode ser extremamente longo, se mostrar falho e deixar graves sequelas. A conduta clínica atual adotada para o tratamento da ONMM tem se baseado no estadiamento supracitado, porém, não existe ainda um protocolo padrão universalmente aceito, sendo que na maioria dos casos emprega-se a terapia medicamentosa combinada ou não à cirúrgica. A terapia medicamentosa consiste, predominantemente, no uso prolongado de agentes antimicrobianos, enquanto que a terapia cirúrgica transita de conservadora à agressiva, desde a curetagem e/ou remoção dos sequestros ósseos até a ressecção parcial da maxila ou da mandíbula acometida (HAYASHIDA *et al.*, 2017; KHAN *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2017; MADEIRA *et al.*, 2020; RUGGIERO *et al.*, 2014). Cada vez mais terapias adjuvantes ao tratamento têm sido propostas, como é o caso da utilização de pentoxifilina, tocoferol, teriparatida e terapias com ozônio, oxigênio hiperbárico e *laser*. Todavia, a conduta clínica ideal seria aquela capaz de evitar o desencadeamento da ONMM, atuando de forma preventiva (EL-RABBANY *et al.*, 2017; HAYASHIDA *et al.*, 2017; KHAN *et al.*, 2015).

A dificuldade no tratamento da ONMM deve-se, em grande parte, à limitada compreensão de sua etiopatogenia, a qual, supostamente, apresenta uma natureza multifatorial

e extremamente complexa (RUGGIERO *et al.*, 2022). Ainda que as primeiras descrições de ONMM tenham sido relatadas no ano de 2003 (MARX, 2003; MIGLIORATI, 2003; WANG; GOODGER; POGREL, 2003), somente nos últimos dez anos as pesquisas experimentais e clínicas têm tomado consistência e buscado desvendar as reais causas e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento desta condição patológica.

Na atualidade são apontados como supostos fatores etiopatogênicos da ONMM: I) a potente supressão da atividade reabsortiva dos osteoclastos, capaz de desregular o processo de remodelação óssea e, assim, permitir o acúmulo de sucessivas microfraturas no tecido ósseo, o que resulta em áreas de tecido não vital, favorecendo o estabelecimento de infecções secundárias com o subsequente aumento da necrose óssea; II) o potente efeito antiangiogênico das drogas antirreabsortivas, capaz de levar à necrose avascular do tecido ósseo; III) o favorecimento à infecção intrinsecamente induzido pelos BFs; IV) o efeito citotóxico dos BFs sobre várias linhagens celulares, dificultando o reparo de tecidos moles e duros da região bucomaxilofacial posteriormente a procedimentos invasivos; V) a presença de disfunções imunológicas inatas ou adquiridas, o que compromete a resposta protetiva e reparadora e; VI) fatores genéticos predisponentes, provavelmente relacionados a mutações em genes envolvidos com o *turnover* ósseo, com a formação de colágeno e angiogênese, com a resposta imunológica ou com certas doenças ósseas metabólicas (AGHALOO; HAZBOUN; TETRADIS, 2015; BADEL *et al.*, 2013; KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019; RUGGIERO *et al.*, 2022).

A incidência da ONMM tem se mostrado entre 0,01 e 0,04% em pacientes que fazem uso de BFs menos potentes ou em menor dosagem, administrados pela via oral, os quais são predominantemente prescritos para o tratamento da osteoporose, como é o caso do alendronato. No entanto, esta incidência aumenta para até 12% em pacientes que utilizam BFs mais potentes ou em maior dosagem, administrados pela via IV, os quais são principalmente prescritos para a complementação da terapia oncológica, como é o caso do zoledronato (KHAN *et al.*, 2017; KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019; MCGOWAN; MCGOWAN; IVANOVSKI, 2018; OTTO *et al.*, 2012). A dose utilizada para o tratamento da osteoporose é usualmente denominada de dosagem osteoporótica, enquanto que a dose empregada como adjuvante à terapia oncológica é denominada de dosagem oncológica (TORO, 2019). Assim, o risco de ocorrência da ONMM é consideravelmente maior na dosagem oncológica do que na dosagem osteoporótica (RUGGIERO *et al.*, 2022). Além disso, conforme já mencionado, devido ao seu efeito cumulativo nos tecidos mineralizados, a incidência da ONMM pode atingir até 21% dos pacientes após o terceiro ano de uso destes

fármacos (KHAN *et al.*, 2017; KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019; MCGOWAN; MCGOWAN; IVANOVSKI, 2018; OTTO *et al.*, 2012). Em síntese, constata-se que quanto maior a potência antirreabsortiva do fármaco, a sua dosagem e a duração do tratamento, maior é o risco de ocorrência da ONMM (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020). Ademais, o uso concomitante de BFs e corticosteróides ou quimioterápicos potencializa tal risco (WICK *et al.*, 2022).

Além do risco relacionado ao medicamento, estudos epidemiológicos vêm apontando os principais fatores de risco relacionados ao paciente e às condições locais. A ONMM acomete com maior frequência mulheres (73%), com idade avançada (média de 66 anos e uma variação entre 42-90 anos), supostamente em função da grande quantidade de mulheres que fazem uso de drogas antirreabsortivas para complementação do tratamento do câncer de mama e para osteoporose severa na senescência. A presença de comorbidades associadas, como diabetes, obesidade, anemias e câncer também estão entre os principais riscos. Dentre as condições predisponentes locais encontram-se os procedimentos odontológicos invasivos, tais como as exodontias, que respondem pela grande maioria dos casos, seguidos pelos processos de natureza inflamatório-infecciosa crônica, tais como a periodontite (HALLMER *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2017; KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019; MCGOWAN; MCGOWAN; IVANOVSKI, 2018; OTTO *et al.*, 2012; RUGGIERO *et al.*, 2022).

Atualmente tem sido continuamente reportado um tipo de ONMM relacionada aos implantes odontológicos (IO), a ONMM-IO (FIGURA 3). Com a constante evolução dos biomateriais e nas técnicas operatórias dentro da odontologia, hoje os IO e as próteses implanto-suportadas se constituem na melhor estratégia reabilitadora para a substituição de dentes perdidos, em função de suas características estéticas e funcionais e de sua longevidade (BOSSHARDT; CHAPPUIS; BUSER, 2017; BUSER; SENERBY; BRUYN, 2017). Os IO normalmente são estruturados como um cilindro dotado de espiras, o qual é inserido em loja cirúrgica previamente preparada na maxila ou na mandíbula, imediatamente após uma exodontia ou posteriormente ao reparo alveolar, e nele se conecta um pilar intermediário transmucoso, sobre o qual é parafusada ou cimentada uma prótese (ZOHABIAN, *et al.*, 2015). Após o procedimento cirúrgico de instalação dos IO ocorre o processo de reparação peri-implantar, que envolve o tecido ósseo e os tecidos moles em suas adjacências (INSUA *et al.*, 2017).

Em 1977, Brånemark *et al.* idealizaram e conceituaram a osseointegração como sendo o contato direto entre o tecido ósseo e a superfície do implante, ao nível de resolução da microscopia óptica. Porém, ao longo dos anos, sua definição foi sendo aprimorada e, em

2014, Albrektsson *et al.* postularam o mais atual conceito, caracterizando a osseointegração como uma reação do tipo corpo estranho, na qual o tecido ósseo interfacial é formado como uma reação de defesa do organismo para proteger os seus tecidos do implante. Independente do conceito, deve ser levado em consideração que o sucesso do tratamento reabilitador com IO depende da resposta dos tecidos peri-implantares. Após a conclusão do processo de reparo peri-implantar, incluindo a osseointegração, e ao estarem em plena função na cavidade bucal, os IO passam a depender da colaboração do paciente, com uma adequada higiene bucal (PIRC; DRAGAN, 2017) e, além disso, ficam expostos por um longo período a inúmeras condições desfavoráveis, tais como hábitos deletérios do paciente (tabagismo, por exemplo), efeitos locais de doenças sistêmicas (diabetes e osteoporose, por exemplo) e ação indesejada de alguns medicamentos, como os agentes quimioterápicos e as drogas antirreabsortivas (AGHALOO *et al.*, 2019; CHRCANOVIC; ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2015).

Estudos clínicos evidenciaram que a ONMM-IO pode se manifestar de forma precoce, em cerca de 1/3 dos pacientes, ou como uma complicação tardia, nos outros 2/3 dos pacientes acometidos. Quando estabelecida de forma precoce, normalmente está diretamente relacionada aos procedimentos cirúrgicos de instalação dos IO e, deste modo, ocorre nos primeiros seis meses pós-operatórios, durante o período de reparo peri-implantar (GIOVANNACCI *et al.*, 2016; KWON *et al.*, 2014). Quando manifestada de forma tardia, seu desencadeamento está relacionado à presença do implante já osseointegrado, após seis meses de sua instalação, ou seja, depois de concluído o processo de reparação peri-implantar (BENNARDO *et al.*, 2020; ESCOBEDO *et al.*, 2020; GIOVANNACCI *et al.*, 2016; GOSS *et al.*, 2010; JACOBSEN *et al.*, 2013; LAZAROVICI *et al.*, 2010; LÓPEZ-CEDRÚN *et al.*, 2013; POGREL; RUGGIERO, 2018). Uma característica peculiar deste último tipo é que a maioria dos pacientes tratados com BFs e que manifestaram a ONMM-IO faziam uso da dosagem oncológica e desenvolveram a doença nos três primeiros anos do tratamento medicamentoso (STAVROPOULOS *et al.*, 2018). Corroborando tais achados, um estudo clínico conduzido por Pichardo *et al.* (2020) verificou que a ONMM-IO é prevalente em pacientes que iniciaram o tratamento com drogas antirreabsortivas posteriormente à instalação dos IO.

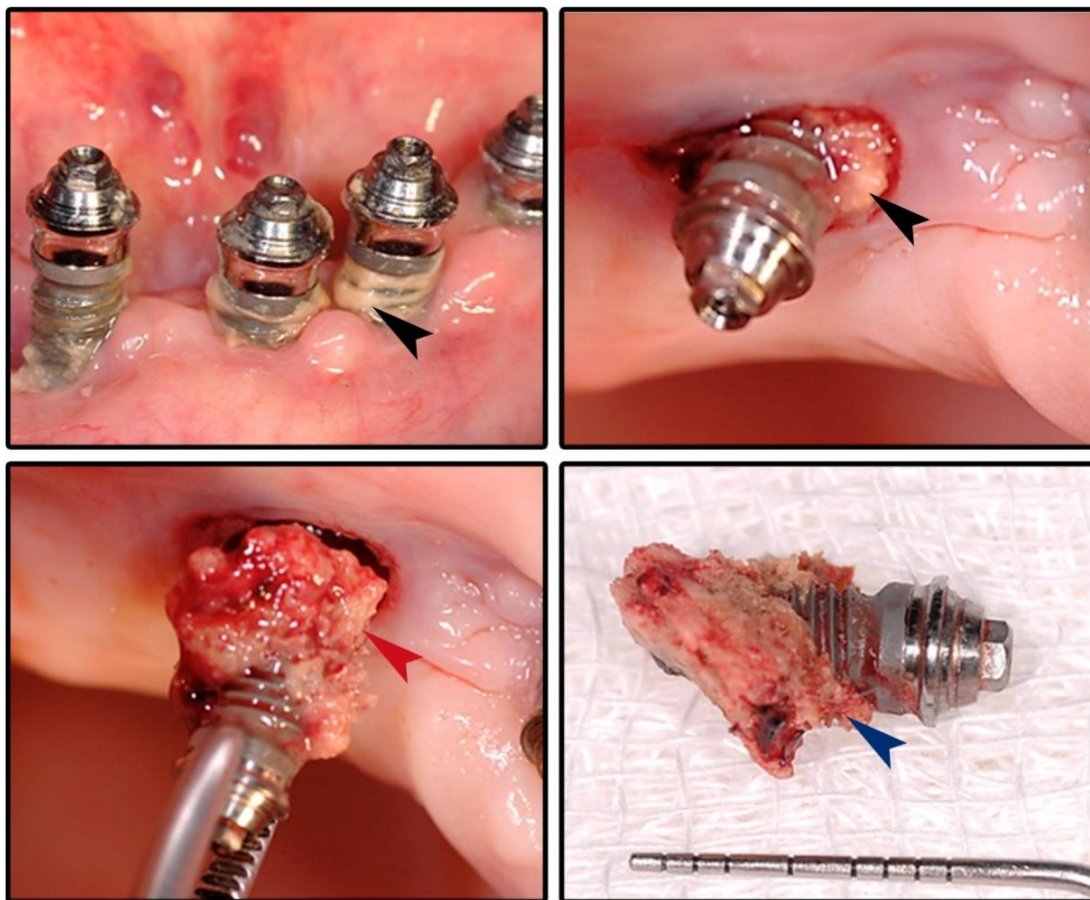
Diante disso, com o intuito de evitar a ocorrência da ONMM-IO, a AAOMS recomendou a contra-indicação dos IO em pacientes tratados com dosagem oncológica de BFs administrados pela via IV. Todavia, segundo a mesma recomendação, os IO não estão contra-indicados em pacientes tratados com dosagem osteoporótica de BFs administrados pela via oral, porém, é dever do cirurgião-dentista alertá-los quanto ao mínimo risco (GRANT *et*

al., 2008). Com esta medida preventiva, busca-se evitar o desencadeamento da ONMM-IO relacionada aos procedimentos cirúrgicos de instalação dos IO, o que perfaz a minoria dos casos, conforme exposto. No entanto, uma condição que deve ser vista com preocupação é aquela apresentada por pacientes que já possuem IO osseointegrados na cavidade bucal e que, em um determinado momento da vida, necessitam iniciar e manter um tratamento medicamentoso com drogas antirreabsortivas, seja na dosagem oncológica ou na dosagem osteoporótica por um tempo prolongado, tendo em vista que tais pacientes constituem a maioria dos casos de ONMM-IO relatados na atualidade (SHER *et al.*, 2021).

Kown *et al.* (2014) avaliaram as principais características clínicas, radiográficas e histopatológicas das lesões de ONMM-IO e descreveram três padrões principais de destruição óssea ao redor dos IO nestas condições: I) tipo congelado - abundante necrose óssea ao redor do implante e nas adjacências do osso alveolar, com discreta inflamação nos tecidos moles peri-implantares, graus variados de infiltrado inflamatório nos espaços medulares e extensas áreas de tecido ósseo haversiano desprovido de componentes celulares; II) tipo osteolítico - extensa osteólise ao redor do implante, com ou sem a formação de sequestros ósseos, intensa inflamação nos tecidos moles peri-implantares e presença de espículas ósseas viáveis ou necróticas, à semelhança do que ocorre na osteomielite e; III) tipo em bloco - grande sequestro ósseo em bloco contendo o implante aderido ao osso peri-implantar necrótico, sem grande perda de sua osseointegração. Às vezes os três padrões podem coexistir na mesma lesão, dependendo do grau de destruição óssea e da severidade da infecção associada (KOWN *et al.*, 2014) (FIGURA 3).

Dentre as consequências clínicas preocupantes relacionadas com a ONMM-IO está o comprometimento de grandes extensões das maxilas ou da mandíbula e a frequente ocorrência de fratura patológica nestes ossos, em especial quando a necrose se encontra acompanhada de sequestrações ósseas, como observado nos tipos osteolítico e em bloco. Enquanto Otto *et al.* (2011) reportaram fratura patológica em cerca de 3% dos pacientes acometidos por ONMM pós-exodontia, Escobedo *et al.* (2020) verificaram que esta condição acomete cerca de 60% dos indivíduos com ONMM-IO. Assim, esta é uma característica que compromete substancialmente a qualidade de vida do paciente, dificulta sobremaneira a sua reabilitação e, na maioria das vezes, resulta em sequelas que prejudicam as funções de todo o aparelho estomatognático.

FIGURA 3 - Fotografias evidenciando algumas das principais características clínicas da ONMM-IO.



Símbolos: *setas pretas*, áreas de exposição óssea na cavidade bucal ao redor dos implantes odontológicos; *seta vermelha*, implante odontológico e sequestro ósseo sendo removidos em bloco; *seta azul*, osso necrótico aderido ao implante odontológico explantado. FONTE: O Autor (2023), elaborada com fotografias gentilmente cedidas pelo Prof. Assoc. Leonardo Perez Faverani (FOA-UNESP).

Alguns estudos clínicos têm reportado uma forte correlação entre a presença de peri-implantite (PI) e a ocorrência da ONMM-IO em pacientes que fizeram ou faziam uso de drogas antirreabsortivas (KWON *et al.*, 2014; PICHARDO *et al.*, 2020; SEKI *et al.*, 2021; TEMPESTA *et al.*, 2022; TROELTZSCH *et al.*, 2016). A PI é uma condição patológica primariamente iniciada por bactérias, no entanto, fortemente influenciada por fatores locais e sistêmicos, e que acomete os tecidos peri-implantares, caracterizada por inflamação no tecido conjuntivo e pela perda progressiva do tecido ósseo de suporte, podendo culminar, inclusive, com a explantação dos IO (SCHWARZ *et al.*, 2018).

Dados epidemiológicos indicam que a PI acomete cerca de 56% dos pacientes com IO e pode se apresentar inicialmente de forma assintomática, apenas com sinais de sangramento à sondagem e perda óssea parcial, o que dificulta o estabelecimento de um diagnóstico adequado nesta fase. Com a evolução do quadro, por sua vez, comumente são observadas grandes profundidades de sondagem, com a formação de verdadeiras bolsas peri-implantares,

supuração, drenagem sinusal, além de dor, tumefação e recessão da mucosa peri-implantar (LANG; SALVI; SCULEAN, 2019; SCHWARZ *et al.*, 2018; SMEETS *et al.*, 2014; TING *et al.*, 2018). Assim, além de consistir em um fator que pode levar à perda dos IO presentes na cavidade bucal, em pacientes submetidos ao tratamento com drogas antirreabsortivas, a PI pode também se constituir em um importante fator de risco local para o desencadeamento da ONMM-IO, com consequências negativas ainda maiores. Deste modo, o diagnóstico precoce e o seu tratamento efetivo são cruciais para a longevidade da terapia reabilitadora com IO e para se evitar a ocorrência da ONMM-IO (PICHARDO *et al.*, 2020; TEMPESTA *et al.*, 2022; TROELTZSCH *et al.*, 2016).

Devido à sua complexa patogenia e à existência de múltiplos fatores que podem contribuir diretamente para a progressão da PI, diferentes protocolos clínicos vêm sendo descritos e adotados como recursos terapêuticos para esta condição, os quais compreendem desde abordagens não cirúrgicas até cirurgias conservadoras, regenerativas e/ou ressectivas, ou mesmo a combinação de diferentes técnicas (EPHROS; KIM; DEFALCO, 2020; SANTOS-MARTINS *et al.*, 2022). Contudo, ainda não existem diretrizes universalmente estabelecidas e aceitas pela comunidade científica, o que torna a experiência clínica do profissional, em grande parte dos casos de PI, a principal responsável pela definição da conduta a ser empregada (POLYMERI *et al.*, 2022).

De maneira geral, a escolha do tratamento depende da severidade e da extensão da doença, porém, a descontaminação local, com a remoção dos depósitos bacterianos e dos fatores retentivos de placa, seja como monoterapia ou como adjuvante a outras modalidades terapêuticas, parece sempre se mostrar indicada. Assim, o debridamento mecânico (DM) é considerado o tratamento padrão e consiste na primeira opção de escolha para a grande maioria dos casos de PI (FIGUERO *et al.*, 2014; KWON *et al.*, 2014). O DM realizado com instrumentais odontológicos manuais, como curetas plásticas, de titânio ou de fibras de carbono, apresenta inúmeras vantagens sobre as demais formas de tratamento, dentre elas: maior simplicidade técnica de execução, menor custo para o cirurgião-dentista e para o paciente, menor tempo de tratamento e redução da morbidade associada ao procedimento clínico (WAGNER *et al.*, 2021). Além disso, estudos têm relatado que o DM se mostra eficaz no controle da PI, principalmente quando empregado como tratamento inicial e na mucosite peri-implantar, e que abordagens mais complexas, como as terapias cirúrgicas, não demonstraram benefícios adicionais sobre os tratamentos mais simples (RENVERT; POLYZOIS, 2018; WAGNER *et al.*, 2021).

Convém destacar que o sucesso no manejo da PI em pacientes submetidos ao tratamento com drogas antirreabsortivas pode significar a manutenção dos IO osseointegrados em função e, inclusive, pode se constituir em uma importante estratégia para evitar a ocorrência da ONMM-IO. Em contrapartida, o insucesso neste tratamento, além de culminar com a perda dos IO, pode resultar na ocorrência da ONMM-IO. No entanto, a escassez de estudos clínicos e experimentais relacionados à eficácia e à segurança do DM no tratamento da PI em pacientes submetidos à terapia com drogas antirreabsortivas dificulta o estabelecimento de uma conduta segura e baseada em evidências científicas. Em um estudo clínico, Tempesta *et al.* (2022) reportaram que o tratamento mecânico convencional não se mostrou plenamente eficaz no controle da PI em pacientes osteoporóticos que faziam uso de medicamentos com ação antirreabsortiva. Resultados semelhantes também foram relatados por Seki *et al.* (2021) e Yuan *et al.* (2012).

Ademais, deve-se levar em consideração o fato de que o tratamento mecânico da PI, à semelhança da raspagem e alisamento radicular (RAR), proposta o tratamento da periodontite, embora seja menos invasivo do que as alternativas cirúrgicas, é capaz de provocar certo trauma nos tecidos peri-implantares e, assim, até mesmo exacerbar a resposta inflamatória em um primeiro momento. Segundo o estudo experimental desenvolvido por Araújo (2017), o emprego da RAR em ratos submetidos ao tratamento com zoledronato não alterou a perda óssea alveolar, no entanto, aumentou consideravelmente a quantidade de tecido ósseo não vital na região e provocou a exacerbação da resposta inflamatória local, levando a um quadro condizente com o estágio 0 da ONMM. Estudos clínicos também reportaram o desencadeamento da ONMM após a RAR de sítios com doença periodontal em pacientes sob tratamento com drogas antirreabsortivas (BRAUN; IACONO, 2006; DINIZ-FREITAS *et al.*, 2018). Além disso, como a periodontite é apontada também como um fator de risco para a ONMM, assim como a PI, os casos em que o seu tratamento mecânico foi o verdadeiro desencadeador da manifestação clínica da doença podem ter sido subestimados.

Diante do exposto, verifica-se que o DM convencional exige muita cautela por parte do cirurgião-dentista no tratamento da PI em pacientes sob terapia com medicamentos antirreabsortivos. Ao passo em que parece exercer um papel vantajoso e benéfico por desorganizar o biofilme, reduzir a contaminação bacteriana local e levar à diminuição da resposta inflamatória relacionada à presença de infecção, pode acarretar um trauma mecânico aos tecidos peri-implantares e se constituir em um fator de risco adicional e ponto de gatilho para o desencadeamento da ONMM-IO, com consequências ainda mais graves e debilitantes. Assim, devido à escassez de estudos experimentais adequados e aos controversos achados

clínicos disponíveis na literatura, ainda não é possível estabelecer a real efetividade e segurança desta proposta terapêutica, tornando necessário o seu emprego e avaliação em modelos experimentais padronizados e que reúnam as principais características clínicas nas quais se desenvolvem tais alterações.

Ojetivos

C onclusão

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos para o modelo experimental utilizado no presente estudo, pode-se concluir que:

- o debridamento mecânico, empregado de forma convencional e como monoterapia, não se mostrou uma proposta terapêutica efetiva e, tampouco, segura para o tratamento da peri-implantite experimental induzida por biofilme com o uso de ligadura em implantes já osseointegrados na maxila de ratas senescentes e submetidas à terapia posterior com dosagem oncológica de zoledronato, pois, apesar da relativa redução na intensidade do processo inflamatório local aos 21 dias pós tratamento, ocasionou o considerável aumento na quantidade de tecido ósseo não vital e levou a alterações celulares e na histofisiologia da região peri-implantar, podendo se constituir em um fator de risco agravante e/ou desencadeador da ONMM-IO;
- o tratamento medicamentoso com dosagem oncológica de zoledronato na presença do implante osseointegrado na cavidade bucal se mostrou capaz de provocar uma resposta inflamatória local e levou à ocorrência de áreas de tecido ósseo não vital e outras alterações ao nível celular na região peri-implantar, colocando a presença do implante, por si só, como um fator predisponente para a ONMM durante o tratamento medicamentoso com drogas antirreabsortivas;
- a exacerbada resposta inflamatória e as extensas áreas de tecido ósseo não vital, juntamente com as demais alterações celulares e histofisiológicas observadas nos tecidos peri-implantares durante o tratamento medicamentoso com zoledronato na presença da peri-implantite experimental, permitem categorizar tal condição patológica como um fator de risco precipitante para a ocorrência da ONMM-IO durante o tratamento medicamentoso com drogas antirreabsortivas.

eferências

REFERÊNCIAS

- AGHALOO, T. *et al.* The effects of systemic diseases and medications on implant osseointegration: a systematic review. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v. 34, p. s35-s49, 2019.
- AGHALOO, T.; HAZBOUN, R.; TETRADIS, S. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. **Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.**, v. 27, n. 4, p. 489-496, 2015.
- AGUIRRE, J. I. *et al.* Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. **J. Bone Miner. Res.**, v. 27, n. 10, p. 2130-2143, 2012.
- AGUIRRE, J. I.; CASTILLO, E. J.; KIMMEL, D. B. Biologic and pathologic aspects of osteocytes in the setting of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Bone**, v. 153, p. 116168, 2021a.
- AGUIRRE, J. I.; CASTILLO, E. J.; KIMMEL, D. B. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Bone**, v. 153, p. 116184, 2021b.
- ALBREKTSSON, T. *et al.* Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign bone reaction? **Clin. Implant Dent. Relat. Res.**, v. 16, n. 2, p. 155-165, 2014.
- ALDHALAAN, N. A.; BAQAIS, A.; AL-OMAR, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. **Cureus**, v. 12, n. 2, p. e6944, 2020.
- AMID, R.; KADKHODAZADEH, M.; MOSCOWCHI, A. Immediate implant placement in compromised sockets: a systematic review and meta-analysis. **J. Prosthet. Dent.**, 2021. [Epub ahead of print]
- ANSARI, N.; SIMS, N. A. The cells of bone and their interactions. **Handb. Exp. Pharmacol.**, v. 262, p. 1-25, 2020.
- ARAÚJO, N. J. **Periodontite experimental em ratos tratados com dose oncológica de zoledronato: análise da progressão da doença e avaliação da resposta periodontal ao tratamento mecânico convencional.** 2017. 100f. Dissertação (Mestrado em Odontologia, Periodontia) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2017.
- BADEL, T. *et al.* Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. **Coll. Antropol.**, v. 37, n. 2, p. 645-651, 2013.
- BARBA-RECREO, P. *et al.* Zoledronic acid - related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 42, n. 6, p. 744-750, 2014.

- BENNARDO, F. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw with spontaneous hemimaxilla exfoliation: report of a case un metastatic renal cancer patient under multidrug therapy. **Case Rep. Med.**, v. 2020, p. 8093293, 2020.
- BLOCK, M. S. Dental implants: the last 100 years. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 76, n. 1, p. 11-26, 2018.
- BORMANN, K. H. *et al.* IL-1 polymorphism and periimplantitis. A literature review. **Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.**, v. 120, n. 6, p. 510-520, 2010.
- BOSSHARDT, D. D.; CHAPPUIS, V.; BUSER, D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. **Periodontol.** 2000, v. 73, n. 1, p. 22-40, 2017.
- BRÅNEMARK, P. I. *et al.* Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Experience from a 10-year period. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v. 16, p. 1-32, 1977.
- BRAUN, E.; IACONO, V. J. Bisphosphonates: case report of nonsurgical periodontal therapy and osteochemonecrosis. **Int. J. Periodontics Restorative Dent.**, v. 26, n. 4, p. 315-319, 2006.
- BROUGHTON, G. 2ND; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. Wound healing: an overview. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 117, p. 1e-S-32e-S, 2006.
- BUCKWALTER, J. A. *et al.* Bone biology. I: structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. **Inst. Course Lect.**, v. 45, p. 371-386, 1996.
- BUSER, D.; SENERBY, L.; BRUYN, H. D. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. **Periodontol.** 2000, v. 73, n. 1, p. 7-21, 2017.
- CAMINHA, R. D. *et al.* The impact of medication-related osteonecrosis of the jaws on the quality of life in cancer patients. **J. Clin. Exp. Dent.**, v. 12, n. 8, p. e725-e729, 2020.
- CAMPISI, G. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian Consensus Update 2020. **Int. J. Environ. Res. Public Health.**, v. 17, n. 16, p. 5998, 2020.
- CAVAILLON, J. M. Exotoxins and endotoxins: inducers of inflammatory cytokines. **Toxicon.**, v. 149, p. 45-53, 2018.
- CHADHA, G. K. *et al.* Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. **J. Oral Implantol.**, v. 39, n. 4, p. 510-520, 2013.
- CHANG, J.; HAKAM, A. E.; MCCAULEY, L. K. Current understanding of the pathophysiology of osteonecrosis of the jaw. **Curr. Osteopor. Rep.**, v. 16, n. 5, p. 584-595, 2018.

- CHRCANOVIC, B. R.; ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Smoking and dental implants: a systematic review and meta-analysis. **J. Dent.**, v. 43, n. 5, p. 487-498, 2015.
- CLÉZARDIN, P.; MASSAIA, M. Nitrogen-containing bisphosphonates and cancer immunotherapy. **Curr. Pharm. Des.**, v. 16, n. 27, p. 3007-2014, 2010.
- CLOKIE, C. M.; WARSHAWSKY, H. Morphologic and radioautographic studies of bone formation in relation to Titanium implants using the rat tibia as a model. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v. 10, n. 2, p. 155-165, 1995.
- CREMERS, S. *et al.* Pharmacology of bisphosphonates. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 85, n. 6, p. 1052-1062, 2019.
- CRESPI, R. *et al.* Nonsurgical treatment of peri-implantitis without eliminating granulation tissue: a 3-year study. **Implant. Dent.**, v. 28, n. 1, p. 4-10, 2019.
- DATTA, H. K. *et al.* The cell biology of bone metabolism. **J. Clin. Pathol.**, v. 61, n. 5, p. 577-587, 2008.
- DE BARROS SILVA, P. G. *et al.* Immune cellular profile of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Dis.**, v. 22, n. 7, p. 649-657, 2016.
- DE MOLON, R. S. *et al.* Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. **Microsc. Res. Tech.**, v. 81, n. 12, p. 1412-1421, 2018.
- DHURIYA, Y. K.; SHARMA, D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. **J. Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 199, 2018.
- DIACHKOVA, E. *et al.* Nonsurgical treatment of peri-implantitis: case series. **Dent. J. (Basel)**, v. 8, n. 3, p. 78, 2020.
- DINIZ-FREITAS, M. *et al.* Denosumab-related osteonecrosis of the jaw following non-surgical periodontal therapy: a case report. **J. Clin. Periodontol.**, v. 45, n. 5, p. 570-577, 2018.
- DRAKE, M. T.; CLARKE, B. L.; KHOSLA, S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. **Mayo Clin. Proc.**, v. 83, n. 9, p. 1032-1045, 2008.
- EBETINO, F. H. *et al.* The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. **Bone**, v. 49, n. 1, p. 20-33, 2011.
- ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU, E.; BAMIAS, A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. **Eur. J. Cancer Care**, n. 26, n. 6, p. e12787, 2017.
- EL-RABBANY, M. *et al.* Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 148, n. 8, p. 584-594.e2, 2017.
- EPHROS, H.; KIM, S.; DEFACO, R. Peri-implantitis: evaluation and management. **Dent. Clin. North Am.**, v. 64, n. 2, p. 305-3013.

- ERVOLINO, E. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. **Bone**, v. 120, p. 101-113, 2019.
- ESCOBEDO, M. F. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: case series and literature review. **J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 121, n. 1, p. 40-48, 2020.
- FIGUERO, E. *et al.* Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. **Periodontol.** **2000**, v. 66, n. 1, p. 255-273, 2014.
- FLORENCIO-SILVA, R. *et al.* Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. **Biomed. Res. Int.**, v. 2015, p. 421746, 2015.
- FRANCO-PRETTO, E. *et al.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, v. 118, n. 4, p. 408-417, 2014.
- FREIRE, M. O. *et al.* Development of an animal model for *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilm-mediated oral osteolytic infection: a preliminary study. **J. Periodontol.**, v. 82, n. 5, p. 778-789, 2011.
- FUNAYAMA, H. *et al.* Effects of zoledronate on local and systemic production of IL-1 β , IL-18, and TNF- α in mice and augmentation by lipopolysaccharide. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 42, n. 6, p. 929-936, 2019.
- GARCIA, V. G. *et al.* Evaluation of the progression and treatment of experimental periodontitis in rats subjected to chemotherapy with 5-fluorouracil. **Support. Care Cancer**, v. 23, n. 7, p. 2007-2017, 2015.
- GIOVANNACCI, I. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws around dental implants: implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? **J. Craniofac. Surg.**, v. 27, n. 3, p. 697-701, 2016.
- GLOSSEL, B. *et al.* Review of dental implant rat research models simulating osteoporosis or diabetes. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v. 25, n. 3, p. 516-524, 2010.
- GOSS, A. *et al.* The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 68, n. 2, p. 337-343, 2010.
- GRANT, B. T. *et al.* Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 66, n. 2, p. 223-230, 2008.
- GROOTJANS, S.; BERGHE, T. V.; VANDENABEELE, P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview. **Cell Death Differ.**, v. 24, n. 7, p. 1184-1195, 2017.

GROSS, C. *et al.* Osteoclast profile of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. **J. Transl. Med.**, v. 15, p. 128, 2017.

HALLMER, F. *et al.* 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.**, v. 126, n. 6, p. 477-485, 2018.

HAMADEH, I. S.; NGWA, B. A.; GONG, Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. **Cancer Treat. Rev.**, v. 41, n. 5, p. 455-464, 2015.

HASEGAWA, T. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. **Osteoporos. Int.**, v. 30, n. 1, p. 231-239, 2019.

HAYASHIDA, S. *et al.* Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. **J. Bone Miner. Res.**, v. 32, n. 10, p. 2022-2029, 2017.

HE, Q. *et al.* Development of a rat model for type 2 diabetes mellitus peri-implantitis: a preliminary study. **Oral Dis.**, v. 28, n. 7, p. 1936-1946, 2022.

HORI, Y. *et al.* Xerostomia aggravates ligation-induced peri-implantitis: a preclinical in vivo study. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 32, n. 5, p. 581-589, 2021.

HUANG, X. *et al.* Dose-dependent inhibitory effects of zoledronic acid on osteoblast viability and function in vitro. **Mol. Med. Rep.**, v. 13, n. 1, p. 6313-622, 2016.

INSUA, A. *et al.* Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. **J. Biomed. Mater. Res. A.**, v. 105, n. 7, p. 2075-2089, 2017.

JACOBSEN, C. *et al.* Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. **Clin. Oral Invest.**, v. 17, n. 1, p. 167-175, 2013.

JANG, H. W.; KIM, J. W.; CHA, I. H. Development of animal model for bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.**, v. 37, n. 1, p. 18, 2015.

KHAN, A. A. *et al.* Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. **J. Clin. Densitom.**, v. 20, n. 1, p. 8-24, 2017.

KHAN, A. A. *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **J. Bone Miner. Res.**, v. 30, n. 1, p. 3-23, 2015.

KIM, J. W. *et al.* Biomarkers for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Clin. Implant. Dent. Relat. Res.**, v. 18, n. 2, p. 281-291, 2016.

- KOLPAKOVA, M. E. *et al.* Experimental model of osteonecrosis of the jaw in rats treated with zoledronic acid. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 55, n. 2, p. 156-159, 2017.
- KOUTOUZIS, T. *et al.* A novel rat model of polymicrobial peri-implantitis: a preliminary study. **J. Periodontol.**, v. 88, n. 2, p. e32-e41, 2017.
- KUIPER, J. W. P. *et al.* Zoledronate and pamidronate depress neutrophil functions and survival in mice. **Br. J. Pharmacol.**, v. 165, n. 2, p. 532-539, 2012.
- KUROSHIMA, S.; SASAKI, M.; SAWASE, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. **J. Oral Biosc.**, v. 61, n. 2, p. 99-104, 2019.
- KWON, T. G. *et al.* Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 25, n. 5, p. 632-640, 2014.
- LANG, N. P.; SALVI, G. E.; SCULEAN, A. Nonsurgical therapy for teeth and implants - when and why? **Periodontol. 2000**, v. 79, n. 1, p. 15-21, 2019.
- LAZAROVICI, T. S. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 68, n. 4, p. 790-796, 2010.
- LESCLOUS, P. *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? **Bone**, v. 45, n. 5, p. 843-852, 2009.
- LIN, P. *et al.* Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 22, n. 16, p. 8900, 2021.
- LOPES, D. *et al.* Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. **Biomaterials**, v. 185, p. 240-275, 2018.
- LÓPEZ-CEDRÚN, J. L. *et al.* Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 51, n. 8, p. 874-879, 2013.
- LOSCO, P. E. Dental dysplasia in rats and mice. **Toxicol. Pathol.**, v. 23, n. 6, p. 677-688, 1995.
- LUNGU, A. E. *et al.* Observational study of the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. **Clujul Med.**, v. 91, n. 2, p. 209-2015, 2018.
- MADEIRA, M. *et al.* Prevention and treatment of oral adverse effects of antiresorptive medications for osteoporosis - a position paper of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Stomatology and Oral Pathology (SOBEP), and Brazilian Association for Bone Evaluation and Osteometabolism (ABRASSO). **Arch. Endocrinol. Metab.**, v. 2359, p. 3997000000301, 2020.
- MANZANO-MORENO, F. J. *et al.* Bisphosphonate modulation of the gene expression of different markers involved in osteoblast physiology: possible implications in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Int. J. Med. Sci.**, v. 15, n. 4, p. 359-367, 2018.

- MARTELLI, S. J. R. *et al.* Comparison of effects of zoledronic acid and clodronate on the bone structure: imaginological and histomorphometrical study in vivo. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 46, n. 8, p. 632-636, 2017.
- MARTINS, R. *et al.* Osseointegration of zirconia and titanium implants in a rabbit tibiae model evaluated by microtomography, histomorphometry and fluorochrome labeling analyses. **Periodontal Res.**, v. 53, n. 2, p. 210-221, 2018.
- MARX, R. E. *et al.* Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaw: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.
- MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.
- MASSAAD, J.; MAGREMANNE, M. Is medication related osteonecrosis of the jaw around implants a rare entity? A case series with a focus on etiopathophysiology. **J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 123, n. 6, p. e743-e748, 2022.
- MATHEUS, H. R. *et al.* Cisplatin chemotherapy impairs the peri-implant bone repair around titanium implants: an in vivo study in rats. **J. Clin. Periodontol.**, v. 45, n. 2, p. 241-252, 2018.
- MATSUO, K.; IRIE, N. Osteoclast-osteoblast communication. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 473, n. 2, p. 201-209, 2008.
- MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medical-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. **Oral Dis.**, v. 24, n. 4, p. 527-536, 2018.
- MERGONI, G. *et al.* The effect of laser therapy on the expression of osteocalcina and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone. **Support. Care Cancer**, v. 24, n. 2, p. 807-813, 2016.
- MIGLIORATI, C. A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **J. Clin. Oncol.**, v. 21, n. 22, p. 4253-4254, 2003.
- MONJE, A. *et al.* Microbial and host-derived biomarker changes during ligature-induced and spontaneous peri-implantitis in the Beagle dog. **J. Periodontal Res.**, v. 56, n. 1, p. 93-100, 2021.
- MORITA, M. *et al.* Elevation of pro-inflammatory cytokine levels following anti-resorptive drug treatment is required for osteonecrosis development in infectious osteomyelitis. **Sci. Rep.**, v. 7, p. 46322, 2017.
- NAIDU, A. *et al.* The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 106, n. 1, p. 5-13, 2008.
- ORYAN, A.; SHAVIEH, S. Effects of bisphosphonates on osteoporosis: focus on zoledronate. **Life Sci.**, v. 264, p. 118681, 2021.

- OTTO, S. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 40, n. 4, p. 303-309, 2012.
- OTTO, S. *et al.* Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonates administration for osteoporosis. A case report. **J. Med. Case Rep.**, v. 5, p. 477, 2011.
- PALIN, L. P. *et al.* Daily melatonin administration improves osseointegration in pinealectomized rats. **J. App. Oral Sci.**, v. 26, p. e20170470, 2018.
- PAPAPETROU, P. D. Bisphosphonate-associated adverse events. **Hormones (Athens)**, v. 8, n. 2, p. 96-110, 2009.
- PASPARAKIS, M.; VANDENABEELE, P. Necroptosis and its role in inflammation. **Nature**, v. 517, n. 7534, p. 311-320, 2015.
- PICHARDO, S. E. C. *et al.* Dental implants at risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 58, n. 7, p. 771-776, 2020.
- PIRC, M.; DRAGAN, I. F. The key points of maintenance therapy for dental implants: a literature review. **Compend. Contin. Educ. Dent.**, v. 38, n. 4, p. e5-e8, 2017.
- PIRIH, F. Q. *et al.* Ligature-induced peri-implantitis in mice. **J. Periodontal Res.**, v. 50, n. 4, p. 519-524, 2015.
- POGREL, M. A.; RUGGIERO, S. L. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy - a case series. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 47, n. 2, p. 220-222, 2018.
- POLYMERI, A. *et al.* Risk factors, diagnosis, and treatment of peri-implantitis: a cross-cultural comparison of U.S. and European periodontists' considerations. **J. Periodontol.**, v. 93, n. 4, p. 481-492, 2022.
- QU, X. *et al.* Zoledronate inhibits the differentiation potential of adipose-derived stem cells into osteoblasts in repairing jaw necrosis. **Mol. Cell. Probles**, v. 51, p. 101525, 2020.
- REINEDAHL, D. *et al.* Ligature-induced experimental peri-implantitis - a systematic review. **J. Clin. Med.**, v. 7, n. 12, p. 492, 2018.
- RENVERT, S.; POLYZOIS, I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. **Periodontol. 2000**, v. 76, n. 1, p. 180-190, 2018.
- ROGERS, M. J. *et al.* Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Bone**, v. 49, n. 1, p. 34-41, 2011.
- ROGERS, M. J.; MÖNKKÖNEN, J.; MUNOZ, M. A. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. **Bone**, v. 139, p. 115493, 2020.

RUGGIERO, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2014 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

RUGGIERO, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.

RUSSEL, R. G. G. Bisphosphonates: the first 40 years. **Bone**, v. 49, n. 1, p. 2-19, 2011.

SÁ, D. P. **Terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento da periodontite em ratos tratados com dose oncológica de zoledronato.** 2018. 117f. Dissertação (Mestrado em Odontologia, Periodontia) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2018.

SAMPAIO, F. C.; VELOSO, H. H. P.; BARBOSA, D. N. Bisphosphonates mechanisms of action and its influence in the endodontic treatment prognosis. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, v. 51, n. 1, p. 31-38, 2010.

SANTOS-MARTINS, B. G. *et al.* Surgical and nonsurgical treatment protocols for peri-implantitis: an overview of systematic reviews. **J. Oral Maxillofac. Implants**, v. 37, n. 4, p. 660-676, 2022.

SCHIMMEL, M. *et al.* Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: a systematic review and meta-analysis. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 29, p. 311-330, 2018.

SCHWARZ, F. *et al.* Peri-implantitis. **J. Periodontol.**, v. 89, p. s267-s290, 2018.

SEGUNDO, A. S. *et al.* Methodological model of chronic stress associated with ligature-induced periodontitis in rats: a radiographic study. **Braz. Oral Res.**, v. 24, n. 4, p. 455-459, 2010.

SEKI, *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw subsequent to peri-implantitis: a case report and literature review. **J. Oral Implantol.**, v. 47, n. 6, p. 502-510, 2021.

SHER, J. *et al.* Dental implant placement in patients with a history of medications related to osteonecrosis of the jaws: a systematic review. **J. Oral Implantol.**, v. 47, n. 3, p. 249-268, 2021.

SILVA, P. G. *et al.* Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate related osteonecrosis. **Arch. Oral Biol.**, v. 60, n. 9, p. 1237-1245, 2015.

SIMS, N. A.; GOOI, J. H. Bone remodeling: multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. **Semin. Cell Dev. Biol.**, v. 19, n. 5, p. 444-451, 2008.

SMEETS, R. *et al.* Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis - a review. **Head Face Med.**, v. 10, p. 34, 2014.

SOARES, A. P. *et al.* Bisphosphonates: pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of actions, clinical applications in children, and effects on tooth development. **Environ. Toxicol. Pharmacol.**, v. 42, p. 212-2147, 2016.

SOMA, T. *et al.* Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw. **J. Bone Miner. Metab.**, v. 39, n. 3, p. 372-384, 2021.

SOUZA, E. Q. M. **Avaliação da existência de correlação entre implantes osseointegrados com e sem peri-implantite induzida e a ocorrência da osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa.** 2022. 66f. Tese (Doutorado em Odontologia, Periodontia) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

STATKIEVICZ, C. *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.**, v. 184, p. 7-17, 2018.

STAVROPOULOS, A. *et al.* The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: systematic review and meta-analysis. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 18, p. 54-92, 2018.

SUN, J. *et al.* Development of a peri-implantitis model in the rat. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 31, n. 3, p. 203-214, 2020.

TAKAMORI, Y. *et al.* Histopathological comparison of the onset of peri-implantitis and periodontitis in rats. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 28, n. 2, p. 163-170, 2017.

TALEBIAN, R. *et al.* Bone healing around titanium implants in a preclinical model of bile duct ligation-induced liver injury. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 32, n. 8, p. 980-988, 2021.

TEMPESTA, A. *et al.* Peri-implantitis-like medication-related osteonecrosis of the jaw: clinical considerations and histological evaluation with confocal laser scanning microscope. **Oral Dis.**, v. 28, n. 6, p. 1603-1609, 2022.

TENORE, G. *et al.* Does medication-related osteonecrosis of the jaw influence the quality of life of cancer patients? **Biomedicines**, v. 8, n. 4, p. 95, 2020.

TING, M. *et al.* Peri-implantitis: a comprehensive overview of systematic reviews. **J. Oral Implantol.**, v. 44, n. 3, p. 225-247, 2018.

TORO, L. F. **Avaliação do processo de reparo peri-implantar em ratas tratadas com dose oncológica ou dose osteoporótica de zoledronato.** 2019. 100f. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada, Biologia Celular Estrutural e Funcional) - Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

TORO, L. F. *et al.* Application of autologous platelet-rich plasma on tooth extraction site prevents occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. **Sci. Rep.**, v. 9, n. 1, p. 22, 2019.

- TROELTZCH, M. *et al.* Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: is there an association to peri-implantitis? **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 44, n. 12, p. 1945-1951, 2016.
- TSUBOI, K. *et al.* Effects of drug discontinuation after short-term daily alendronate administration on osteoblasts and osteocytes in mice. **Histochem. Cell Biol.**, v. 146, n. 3, p. 337-350, 2016.
- VANNALA, V.; PALAIAN, S.; SHANKAR, P. R. Therapeutic dimensions of bisphosphonates: a clinical update. **Int. J. Prev. Med.**, v. 11, p. 166, 2020.
- VIOLA, A. *et al.* The metabolic signature of macrophage responses. **Front. Immunol.**, v. 10, p. 1462, 2019.
- VO, T. N. N. *et al.* Ligature-induced peri-implantitis: tissue destruction and inflammatory progression in murine model. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 28, n. 2, p. 129-136, 2017.
- WAGNER, T. P. *et al.* Surgical and non-surgical debridement for the treatment of peri-implantitis: a two-center 12-month randomized trial. **Clin. Oral Invest.**, v. 25, n. 10, p. 5723-5733, 2021.
- WANG, J.; GOODGER, N. M.; POGREL, M. A. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 61, n. 9, p. 1104-1107, 2003.
- WANG, Z. *et al.* Vascular analysis of soft tissues around the bone lesions in osteoradionecrosis, medication-related osteonecrosis, and infectious osteomyelitis of the jaw. **J. Craniofac. Surg.**, v. 33, n. 7, p. e750-e754, 2022.
- WEHRHAN, F. *et al.* Differentiation impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 112, n. 2, p. 216-221, 2011.
- WEHRHAN, F. *et al.* Macrophage nad osteoclast polarization in bisphosphonates associated necrosis and osteoradionecrosis. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 45, n. 6, p. 944-953, 2017.
- WICK, A. *et al.* Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab. **Clin. Oral Investig.**, v. 26, n. 3, p. 2839-2852, 2022.
- WONG, R. L. *et al.* Comparing the healing potential of late-stage peridontitis and peri-implantitis. **J. Oral Implantol.**, v. 43, n. 6, p. 437-445, 2017.
- YAGIHARA, A. *et al.* Impact of dynamic and static load on bone around implants: an experimental study in a rat model. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v. 31, n. 3, p. e49-56, 2016.
- YAO, D. *et al.* Bone metabolism regulation: implications for the treatment of bone diseases. **Biomed. Pharmacother.**, v. 129, p. 110494, 2020.

- YU, X. *et al.* Role of toll-like receptor 2 in inflammation and alveolar bone loss in experimental peri-implantitis versus periodontitis. **J. Periodontal Res.**, v. 53, n. 1, p. 98-106, 2018.
- YUAN, K. *et al.* Dental implant failure associated with bacterial infection and long-term bisphosphonate usage: a case report. **Implant. Dent.**, v. 21, n. 1, p. 3-7, 2012.
- YUE, G. *et al.* Is maxillary diastema an appropriate site for implantation in rats? **Int. J. Implant. Dent.**, v. 6, n. 1, p. 8, 2020.
- ZHANG, Q. *et al.* IL-17-mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Clin. Cancer Res.**, v. 19, n. 12, p. 3176-3188, 2013.
- ZHANG, W. *et al.* The role of the immune response in the development of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Front. Immunol.**, v. 12, p. 606043, 2021.
- ZHONG, S. L. *et al.* Effects of non-surgical periodontal therapy on serum inflammatory markers and metabolic level in obese rats. **J. South Med. Univ.**, v. 37, n. 6, p. 807-811, 2017.
- ZHOU, W.; YUAN, J. Necroptosis in health and diseases. *Semin. Cell Dev. Biol.*, v. 35, p. 14-23, 2014.
- ZHU, W. *et al.* Zoledronic acid promotes TLR-4-mediated M1 macrophage polarization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **FASEB J.**, v. 33, n. 4, p. 5208-5219, 2019.
- ZOHRABIAN, V. M. *et al.* Dental implants. **Semin. Ultrasound CT. MR.**, v. 36, n. 5, p. 415-426, 2015.



pêndices
