

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/08/2026



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

IZABELA FORNAZARI DELAMURA

**OZONIOTERAPIA SISTÊMICA ASSOCIADA AO USO DE
TERAPIAS LOCAIS NA PREVENÇÃO DA OSTEONECROSE
DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTO EM
RATAS OVARIECTOMIZADAS**

Araçatuba - SP
2025

IZABELA FORNAZARI DELAMURA

**OZONIOTERAPIA SISTÊMICA ASSOCIADA AO USO DE
TERAPIAS LOCAIS NA PREVENÇÃO DA OSTEONECROSE
DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTO EM
RATAS OVARIECTOMIZADAS**

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

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

Orientadora: Prof. Dr^a Ana Paula Farnezi Bassi

Araçatuba - SP
2025

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

D336o Delamura, Izabela Fornazari.
Ozonioterapia sistêmica associada ao uso de terapias locais na prevenção da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamento em ratas ovariectomizadas / Izabela Fornazari Delamura. - Araçatuba, 2025
85 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba

Orientadora: Profa. Ana Paula Farnezi Bassi

1. Regeneração óssea 2. Ozônio 3. Osteoporose
I. T.

Black D7
CDD 617.6

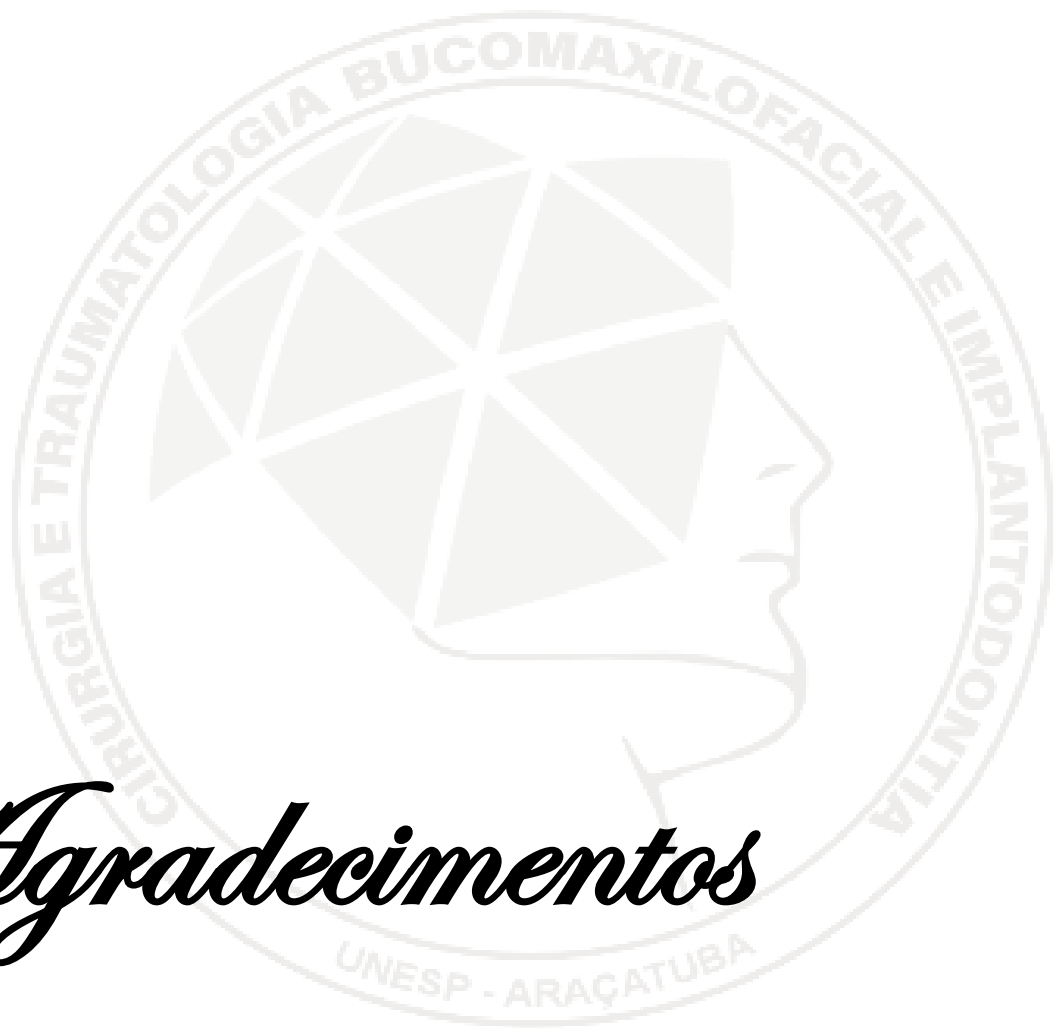
Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedicatória



*Os resultados deste trabalho dedico à minha avó,
Antonia Jorge Marques Fornazari (in memoriam),
que sob muito sol, me fez chegar até aqui, na
sombra.*

Agradecimentos



AGRADECIMENTOS

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

À minha orientadora, **Prof^a. Dr.^a Ana Paula Farnezi Bassi**, minha guia desde 2019, sou profundamente grata. Sua orientação não apenas me permitiu crescer, aprender e evoluir, mas também esteve presente nos momentos mais importantes da minha trajetória. Nos dias em que eu mesma duvidei de mim, foi a sua confiança que me sustentou. Obrigada por acreditar em mim diariamente, por compartilhar seu conhecimento com tanta generosidade e por me moldar com sabedoria e carinho. Sua presença foi e sempre será essencial para o meu crescimento humano e profissional.

Ao **Prof^o. Dr^o Leonardo Perez Faverani**, expresso minha profunda gratidão pela amizade construída ao longo desses anos de pós-graduação. Sua presença foi parte essencial da minha trajetória na cirurgia, e espero que possamos continuar compartilhando momentos pessoais e experiências profissionais nos anos que virão. Obrigada por sempre me atender, me ouvir, me orientar e me dar conselhos, isso não tem preço. Que a nossa amizade e confiança perdure por muitos anos.

A **Prof^a Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli**, obrigada por ter aceitado prontamente meu convite para fazer parte desse momento tão especial em minha vida. Sua vida e trajetória é uma inspiração. Não tenho palavras para agradecer, professora.

Ao **Prof^o Edilson Ervolino**, por ter elaborado a metodologia deste trabalho e ser sempre receptivo quando tive dúvidas e precisei de ajuda.

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

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

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

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

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

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2023/03757-7.

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



Agradecimentos Especiais

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a **Deus** pela oportunidade dada a mim de percorrer todos os caminhos até aqui com saúde, discernimento e foco. O saber é o que nos leva a evolução, ser abençoado com a possibilidade de estudar e desenvolver as qualidades humanas cercado de grandes pessoas é a maior conquista que poderia ter.

Agradeço a minha mãe, **Adriana Maria Fornazari**, por ser a melhor mãe do mundo. Sou muito grata por ser sua filha, todos os dias agradeço a educação que me deu e pelas oportunidades que me proporciona. Mãe, você é a mulher mais forte e guerreira que conheço. Obrigada por apoiar meus sonhos, meus objetivos, por sempre me incentivar e me amar de maneira incondicional. Se em mil vidas eu pudesse escolher, em mil vidas eu seria sua filha. Te amo, pra todo o sempre.

Aos meus tios paternos **Paulo Roberto Delamura e Luciana Rincão Delamura**, por todo apoio, pelo amor incondicional e afetivo, por serem meus pais adotivos e me ajudarem nessa longa estrada. Aos meus queridos tios maternos **Rosa Fornazari e José Luiz Hermógenes** pelos conselhos, amizades, por tudo que fizeram por mim para a realização desse sonho. Aos familiares, padrinhos, madrinhas, tios, tias, primos e primas, obrigado por estarem presentes em absolutamente todos os momentos importantes da minha vida, me ensinando o valor da presença e da palavra.

As minhas amigas de pós-graduação, **Ana Maira Pereira Baggio e Stefany Barbosa** que se tornaram pessoas essenciais na minha vida. Sou muito feliz por caminhar ao lado de vocês, não sei o que seria de mim, sem a nossa amizade. Vocês me inspiram todos os dias, me motivam e fazem seguir em frente. Amo vocês!

A **Melissa Koto Murai**, por ter sido o meu maior e melhor presente nesse mestrado, por ter dividido tudo comigo, cada dificuldade, alegria, lágrimas e risos. Você não sabe a importância que tem na minha vida e no meu desenvolvimento pessoal. O “linda”, não é apenas a forma carinhosa pelo qual nos chamamos, mas sim, por ser o que você é, como ser humano.

Ao **Vinicius Ferreira Bizelli**, deixo registrado o meu incondicional agradecimento, a tudo que fez por mim, na época de IC e agora no mestrado. Você é

a minha fonte de inspiração e de conselhos, realmente o considero como irmão mais velho. Me desperta vontades de aprender e de operar, de ser alguém feliz e tranquila, “tio Vini”, você é sensacional e espero que nossa amizade dure por muitos anos.

Ao melhor mestrandando que eu poderia ter, **Arthur Henrique Alécio Viotto**, você é imprescindível na minha vida, sou grata todos os dias por ter oportunidade de trabalhar com você e ver sua evolução. Mais do que relacionamento de pós-graduação, você é a minha dose diária de felicidade, de motivação e de fé. Tenho muito orgulho de tudo que você tem construído e vai conquistar.

Agradeço aos meus companheiros de vida, **Caio Daniel de Oliveira Secate** e **Francieli Flores** por serem a minha família e me apoiarem em tudo, sou muito grata por tê-los no meu caminho e por compartilhar a vida com vocês. Aos amigos **Douglas Sadrac Biagi Ferreira** e **Bruna Stefani** obrigada por serem essenciais na minha vida.

Agradeço também a **Leticia Gabriella de Souza Rodrigues**, **Camila Moura**, **Juliana Mazzini**, **Eduardo Dallazen** e **Ruan Barra** por dividirem seus conhecimentos e me ensinarem todos os processos e técnicas necessárias para a conclusão do meu trabalho e que de certa maneira caminharam juntos comigo, obrigado por torcerem pelo meu sucesso, assim como torço pelo de vocês.

Epígrafe



“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta.

O que ela quer da gente é coragem”

Guimarães Rosa

RESUMO

DELAMURA, I. F. **Ozonioterapia sistêmica associada ao uso de terapias locais na prevenção da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamento em ratas ovariectomizadas.** 2025. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho tópico de uma pasta a base de metronidazol e o gel de clorexidina 2%, associado ao uso sistêmico de ozonioterapia na prevenção da MRONJ após procedimento de exodontia em ratas senis ovariectomizadas e submetidas a terapia com Zoledronato (100µg/kg). Para isso, 42 ratas de 12 meses de idade foram divididas em 7 grupos (n=6). O grupo SAL as ratas foram submetidas a aplicações de solução de cloreto de sódio 0,9% e o grupo ZOL receberá aplicação de Zoledronato 100µg/kg, ambos a cada 3 dias durante 7 semanas; O grupo ZOL: ZOL+OZ; ZOL+CLX; ZOL+MTZ; ZOL+OZ/MTZ; ZOL+OZ/CLX, receberam aplicação de zoledronato seguindo o mesmo protocolo e aplicação tópica da pasta ou do gel na região de 1º molar inferior, associada ou não a administração intraperitoneal de Ozônio (0,7mg/kg), o logo após a extração do 1º molar inferior esquerdo, no segundo e quarto dia após a extração, sendo que a extração do molar será realizada na terceira semana de experimento. A eutanásia foi realizada na sétima semana de experimento, 28 dias após a exodontia. As mandíbulas foram ressecadas, reduzidas e preparadas para as análises de micro-CT e análise clínica. Os dados foram submetidos à curva de normalidade para determinação do teste mais adequado ($p < 0,05$). Os resultados a ozonioterapia sistêmica tem um efeito benéfico no tratamento da MRONJ e o uso de terapias locais como pasta de metronidazol 10% e gel de clorexidina 2% colaboraram para melhorar quadros de prevenção da osteonecrose.

Palavras-chave: regeneração óssea; ozônio; osteoporose.

ABSTRACT

DELAMURA, I. F **Systemic ozone therapy combined with local therapies in the prevention of medication-induced osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats.** 2025. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

The objective of this study was to evaluate the topical performance of a metronidazole-based paste and 2% chlorhexidine gel, combined with systemic ozone therapy, in preventing MRONJ following tooth extraction in senile ovariectomized rats treated with Zoledronate (100 µg/kg). For this purpose, 42 rats, 12 months of age, were divided into seven groups (n=6). In the SAL group, the rats received applications of 0.9% sodium chloride solution, and the ZOL group received Zoledronate (100 µg/kg) every three days for seven weeks. The ZOL: ZOL+OZ, ZOL+CLX, ZOL+MTZ, ZOL+OZ/MTZ, and ZOL+OZ/CLX groups received Zoledronate following the same protocol and topical application of the paste or gel to the region of the lower first molar, with or without intraperitoneal administration of ozone (0.7 mg/kg). These applications were conducted immediately after the extraction of the left lower first molar, as well as on the second and fourth days post-extraction. The molar extraction was performed during the third week of the experiment. Euthanasia was carried out in the seventh week of the experiment, 28 days post-extraction. The mandibles were dissected, reduced, and prepared for micro-CT and clinical analysis. Data were subjected to normality testing to determine the most appropriate statistical test ($p < 0.05$). The results of the tested groups showed that ozone therapy presented the highest bone volume values, greater porosity, and trabecular separation ($p < 0.05$) compared to the other groups. The results of systemic ozone therapy have a beneficial effect in the treatment of MRONJ and the use of local therapies such as 10% metronidazole paste and 2% chlorhexidine gel have helped to improve the prevention of osteonecrosis.

Keywords: bone regeneration; ozone; osteoporosis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Amarria com fio de algodão no primeiro molar inferior esquerdo 21
- Figura 2 - Etapas cirúrgicas do procedimento de ovariectomia. (A) 22
Realização de antissepsia do animal com degermante; (B) e (C) Incisão do peritônio e acesso a cavidade abdominal; D) Localização do ovário e chifre uterino; (E) e (F) Laqueadura do chifre uterino e reposição dos tecidos laqueados; (G) Ovários removidos; (H) e (I) Sutura do plano superficial após remoção do ovário e reposição dos tecidos laqueados
- Figura 3 – Exodontia do primeiro molar inferior. (A) Remoção da ligadura 24
de algodão; (B) Início dos movimentos de extração; (C) Luxação do primeiro molar inferior esquerdo; (D) Extração do dente e visualização do alvéolo sem fratura de raízes
- Figura 4 – Molar pós exodontia 24
- Figura 5 – Exodontia e aplicação de gel de clorexidina 2%. (A) Alvéolo 25
pós-cirúrgico imediato. (B) Gel de Clorexidina 2% sendo aplicado na região do alvéolo imediato e foi repetido ao 2 e 4 dias pós-exodontia. (C) Gel de Clorexidina 2%
- Figura 6 – Exodontia e aplicação da pasta de metronidazol. (A) Alvéolo 26
pós-cirúrgico imediato. (B) Pasta de metronidazol sendo aplicado na região do alvéolo imediato e foi repetido ao 2 e 4 dias pós-exodontia. (C) Pasta de metronidazol
- Figura 7 - Esquema representando a aplicação de ozônio intraperitoneal 27
- Figura 8 - Exemplificação do Software NRecon (SkyScan, 2011; Versão 28
1.6. 6.0) onde os escaneamentos são reconstruídos determinando a área de interesse
- Figura 9 - Exemplificação do software Data Viewer (SkyScan, Versão 29
1.4.4 64-bit) onde é possível observar as reconstruções nos planos transversal, longitudinal e sagital e realizar a definição do VOI (volume of interest)

- Figura 10 - Exemplificação do software CTAnalyser (2003-11SkyScan, 30
2012 Bruker MicroCT Versão 1.12.4.0. Definição da área radiográfica de
interesse e camadas a serem analisadas
- Figura 11 - Exemplificação do software CTAnalyser (2003-11SkyScan, 30
2012 Bruker MicroCT Versão 1.12.4.0) Análise e escolha de acordo com
as escalas de cinza
- Figura 12 - Exemplificação do software CTAnalyser (2003-11SkyScan, 31
2012 Bruker MicroCT Versão 1.12.4.0) Parte final de conversão para
unidade de medida escolhida (mm)
- Figura 13 – Representação gráfica das análises de espessura do epitélio 32
e histológica do tecido conjuntivo em tecido saudável, tecido levemente
alterado e tecido alterado. Símbolos: linha preta, maior espessura do
epitélio; linha amarela, menor espessura do epitélio
- Figura 14 – Representação da área microscópica de interesse (AMI) 34
- Figura 15 - Gráficos demonstrando a média e o desvio padrão dos 36
parâmetros BV/TV, Tb. Th, Tb.sp, Tb.n e Pot(tot), no período de 60 dias
para os grupos SAL, ZOL, OZONIO, OZ+MTZ, MTZ, OZ+CLX e CLX
- Figura 16 - Fotos clínicas dos animais, envolvendo exame extra e intraoral 38
pré-eutanásia. (1) Grupo Sal; (2) Grupo Zol; (3) Grupo Ozônio; (4) Grupo
MTZ; (5) Grupo MTZ + Ozônio; (6) Grupo CLX; (7) Grupo CLX + Ozônio
- Figura 17 - Aspecto histológico do epitélio e tecido conjuntivos 41
vestibulares coletados aos 28 dias pós-operatórios. (a – f)
Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido epitelial e
do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-
operatórios em SAL (a-b), ZOL (c-d), OZ (e-f); Aumento original: 100x e
400x. Barras de escala: 100 µm e 30 µm. Coloração: Hematoxilina e
Eosina (H&E)
- Figura 18 - Aspecto histológico do epitélio e tecido conjuntivos 42
vestibulares coletados aos 28 dias pós-operatórios. (a – d)
Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido epitelial e

do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios em MTZ (a-b) e MTZ+OZ (c-d), Aumento original: 100x e 400x. Barras de escala: 100 µm e 30 µm. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E)

Figura 19 - Aspecto histológico do epitélio e tecido conjuntivos vestibulares coletados aos 28 dias pós-operatórios. (a – d) Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido epitelial e do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios em CLX (a-b) e CLX+OZ (c-d), Aumento original: 100x e 400x. Barras de escala: 100 µm e 30 µm. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E)

Figura 20 - Imagens representativas da coloração PSR para identificar a maturidade das fibras de colágeno para todos os grupos. Coloração PSR, x400

Figura 21 – Análise de maior espessura do epitélio gengival no sítio extração dental aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk, Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os grupos

Figura 22 – Análise de menor espessura do epitélio gengival no sítio extração dental aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk, Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os grupos

Figura 23 - Prancha dos órgãos (rim, pulmão e fígado), nos respectivos aumentos 5x, 10x e 40x

Figura 24 - Aspecto histológico do interior do sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios (AONF). (a – g) Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido ósseo e do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios em SAL (a), ZOL (b), OZ (c), MTZ (d), MTZ+OZ (e), CLX (f), CLX+OZ (g). Abreviações e símbolos: setas verdes, osteoclastos; setas pretas, osteoblastos; bt, tecido ósseo;

Aumento original: 60x. Barras de escala: 100 µm. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E)

Figura 25 - Aspecto histológico do interior do sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios (TONV). (a – g) Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido ósseo e do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios em SAL(a), ZOL (b), OZ (c), MTZ (d), MTZ+OZ (e), CLX (f), CLX+OZ(g). Abreviações e símbolos: setas amarelas, lacunas vazias; setas pretas, osteoblastos; bt tecido ósseo; nvbt, tecido ósseo não vital. Aumento original: 60x. Barras de escala: 100 µm. Coloração: Hematoxilina e Eosina (H&E) 53

Figura 26 - Tecido ósseo neoformado (TONF) no sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk, Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os grupos 54

Figura 27 - Tecido ósseo não vital (TONV) no sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk, Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os grupos 55

Figura 28 – Perfil inflamatório do sítio de extração dental aos 28 dias pós exodontia. Testes estatísticos: Shapiro-Wilk, Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey. As letras minúsculas representam as diferenças estatísticas entre os grupos 56

Figura 29 – Perfil inflamatório do interior do sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios. (a – g) Fotomicrografias evidenciando o aspecto histológico do tecido ósseo e do tecido conjuntivo no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios 57

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise 40
clínica do local da extração dentária e locais adjacentes nos grupos SAL,
ZOL, OZÔNIO, MTZ, MTZ+OZ, CLX e CLX+OZ em 28 dias de pós-operatório
- Tabela 2 – Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise 48
histopatológica do nível de inflamação do tecido durante o processo de
reparo pós-extração dentária em SAL, ZOL, OZÔNIO, MTZ, MTZ+OZ, CLX
e CLX+OZ em 28 dias de pós-operatório
- Tabela 3 - Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise 49
histopatológica do nível de inflamação do tecido durante o processo de
reparo pós-extração dentária em SAL, ZOL, OZÔNIO, MTZ, MTZ+OZ, CLX
e CLX+OZ em 28 dias de pós-operatório

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais
ARI	Área de interesse
AMI	Área microscópica de interesse
BPs	Bifosfonatos
BV/TV	Porcentagem de tecido ósseo em relação ao volume total
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEUA	Comite de Ética em Uso de Animais
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
g	Grama
HE	Hematoxilina e eosina
IV	Via Endovenosa
Kg	Quilograma
MicroCT	Microtomografia Computadorizada (MicroCT)
ml	Mililitro
MRONJ	Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos
n	Número de Animais
nvbt	Tecido ósseo não vital
O ₃	Ozônio
OMS	Organização Mundial de Saúde
Po.tot	Porosidade Óssea
PSR	Picrosirius
SAL	Soro Fisiológico
Tb.n	Número de Trabéculas
Tb.sp	Separação das Trabéculas
Tb.th	Espessura das Trabéculas
TB	Bone tissue
Tc	Tecido Conjuntivo
TONF	Tecido ósseo neoformado
TONV	Tecido ósseo não vital
ZOL	Zoledronato
ZOL+CLX	Zoledronato + Gel de Clorexidina 2%

ZOL+MTZ	Zoledronato + Pasta de Metrodinazol 10% e lidocaína 2%
ZOL+OZ	Zoledronato + Ozônio
ZOL+OZ+CLX	Zoledronato + Ozônio + Gel de Clorexidina 2%
ZOL+OZ+MTZ	Zoledronato + Ozônio + Pasta de Metrodinazol 10% e Lidocaína 2%
µg	Microgramas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVO.....	17
3 MATERIAL E MÉTODO	18
3.1 Desenho Experimental: Animais	18
3.2 Animais	18
3.3 Grupos Experimentais	19
3.4 Ovariectomia Bilateral	20
3.6 Período de Indução da Osteonecrose	22
3.7 Anestesia	23
3.8 Exodontia	23
3.9. Aplicação das Pastas Tópicas	24
3.9.1 Aplicação do Gel de Clorexidina 2%	24
3.9.2 Aplicação da Pasta de Metronidazol	25
3.9.3 Ozonioterapia	26
3.9.4 Eutanásia	27
3.9.5 Análise e Processamento de tecidos calcificados	27
3.9.6 Microtomografia Computadorizada (MicroCT)	27
3.9.7 Análise da condição geral de saúde dos animais e exame extra e intrabucal	31
3.9.8 Análise histopatológica do sítio de extração dental e adjacências	31
3.9.9 Análise e Processamento dos tecidos descalcificados	33
3.9.9.1 Análise microscópica e área microscópica de interesse (AMI)	33
3.9.9.2 Análise histológica e histométrica	34
3.9.9.3 Análise Histológica	34

3.9.9.4 Avaliação do perfil inflamatório	35
3.9.9.5 Calibração do examinador	35
3.9.9.6 Análise dos dados	36
4 RESULTADOS	36
4.1 Microtomografia Computadorizada (MicroCT)	36
4.2 Análise da condição geral de saúde dos animais e exame extra e intrabucal	38
4.2 Análise histopatológica e histométrica do sítio de extração dental e adjacências (AMII)	41
4.2.1 Análise histopatológica	41
Fonte: Elaborado pela Autora, 2025	43
4.2.2 Análise de PSR	45
Figura 20 - Imagens representativas da coloração PSR para identificar a maturidade das fibras de colágeno para todos os grupos. Coloração PSR, ×400	45
4.2.3 Análise histométrica	46
4.3 Análise de órgãos coletados dos animais na eutanásia	50
4.4 Análise histológica e histométrica	52
4.4.1 Análise Histológica	52
4.4.2 Histometria	54
4.5 Análise de perfil inflamatório	56
5 DISCUSSÃO	59
6 CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	65
ANEXOS	73

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BPs) e os anticorpos monoclonais anti-RANKL^{1,2} são drogas antirreabsortivas, que inibem a atividade osteoclástica e atuam sobre o processo de reabsorção óssea e que deste modo, apresenta grande efetividade no tratamento de algumas osteopatias como osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo, controle de dor óssea, regulação de hipercalcemia e inibição da progressão de metástase em neoplasias malignas osteotrópicas, dentre outras.³ Os planos de tratamento com o uso de BPs, que incluem a dose, a duração do tratamento, a frequência e o tipo de BPs, se modificam de acordo com a patologia para qual serão utilizados.^{3,4}

Apresentam em sua estrutura química, um esqueleto com átomo central de carbono ligado a dois grupos fosfato, onde em suas cadeias laterais tem-se ligação de dois grupos.⁴ O grupo R1 possui afinidade pelos cristais de hidroxiapatita, colaborando na seletividade e captação da molécula pelo tecido ósseo, já o grupo R2 é responsável pela potência antirreabsortiva e por suas propriedades farmacológicas.^{4,5} Com viabilidades de modificações nos grupos R1 e, notadamente, R2 permitiu a síntese de vários BPs, com diferentes potências antirreabsortivas⁵. Dos BPs que não possuem nitrogênio podemos citar o etidronato, tiludronato e clodronato, uma classe de fármacos que são endocitados pelos osteoclastos, os quais são metabolizados e transformados em uma molécula não funcional que compete com a adenosina trifosfato (ATP) no metabolismo energético da célula.⁶⁻⁸

Já o grupo de BPs que em sua composição possuem o nitrogênio, temos: neridronato, olpadronato, alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato e zoledronato, o qual é o mais potente atualmente.^{9,10} Estes medicamentos acabam alterando o metabolismo ósseo, em que, conseguem bloquear a enzima farnesil pirofosfato sintase (FPPS), a qual impede a formação de farnesil difosfato e geranylgeranyl difosfato, os quais são essenciais para prenilação de algumas GTPases, como Ras, Rho e Rac,^{11,12} derivados esses que são responsáveis pela regulação de processos celulares, da morfologia celular e do arranjo da membrana plasmática.¹³ A ausência dessas proteínas está relacionada com a inibição da ação osteoclástica, com isso os osteoclastos acabam entrando em apoptose, causando

alterações na dinâmica do citoesqueleto e impedindo o seu tráfego vesicular, ocasionando um ambiente específico para o início da atividade reabsortiva.^{14,15}

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) e os position papers definiram a osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (MRONJ) como uma área de exposição óssea na região maxilofacial, persistente por mais de 8 semanas,¹⁶⁻²⁰ que pode ser diagnosticada em pacientes submetidos apenas à terapia antirreabsortiva ou em combinação com imunomoduladores ou medicamentos antiangiogênicos, sem exposição prévia à radioterapia na região de cabeça e pescoço. O diagnóstico é principalmente clínico, a presença de necrose óssea pode estar acompanhada de dor, inchaço, mau cheiro, secreção purulenta, e fístula.^{16,21} A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos afeta 1% a 12% dos pacientes em uso de antirreabsortivos com administração intravenosa, no caso dos administrados via oral a incidência existe em menor grau, de 0,001 a 0,05%.^{22,23}

Destaca-se ainda, uma predileção pela ocorrência da MRONJ na mandíbula, especialmente na região dos pré-molares e molares e estudos clínicos tem analisado que a exodontia de dentes com comprometimento periodontal e/ou periapical é um fator crucial de risco local, ou seja, a presença prévia de inflamação e infecção local exercem um papel crucial no desencadeamento da MRONJ pós exodontia.¹⁴⁻¹⁶ Diante disso, a prevenção vem sendo umas das medidas utilizadas para evitar o início da doença em pacientes com comorbidades, pois não há um protocolo bem estabelecido para o tratamento da MRONJ,^{13,24,25} com isso recomenda-se que os pacientes passem por tratamento odontológico antes do tratamento com BPs, para remoção de focos infecciosos e inflamatórios, mantendo ainda higiene bucal adequada durante o tratamento com antirreabsortivos, evitando os fatores desencadeantes da doença.²⁶⁻²⁸

Os tratamentos disponíveis se baseiam no estágio de progressão da doença em diferentes abordagens clínicas as quais compreendem desde bochechos com gluconato de clorexidina 0,12%, antibioticoterapia prolongada, laserterapia, câmeras hiperbáricas, o debridamento cirúrgico da lesão e em casos mais graves pode consistir em mandibulectomia ou maxilectomia parcial.^{27,29,30}

Em paralelo as diversas formas de tratamento, o ozônio O³ pode ser uma forma terapêutica adjuvante que pode auxiliar no tratamento dessas condições. O papel do

O³ produzido pelo ar para tratar a MRONJ foi avaliado em alguns estudos pré-clínicos porque se pensava que o O₃ poderia induzir o reparo do tecido pela limpeza das lesões osteonecroticas, o que leva à cicatrização da mucosa.^{31,32} Foi demonstrado que o ozônio aumenta os benefícios dos tratamentos cirúrgicos e farmacológicos da MRONJ quando administrado antes e após procedimentos de tratamento odontológico, com concentrações apropriadas de acordo com cada situação clínica, em pacientes que desenvolveram MRONJ durante o tratamento com BPs.³³

As vias de aplicação referente a ozonioterapia se dividem em sistêmica ou local, em que, na local tem a aplicação da substância em veículo oleoso diretamente no sob o local afetado, mas existindo a possibilidade de efeitos indesejados.^{31,34} Já a aplicação sistêmica, se caracteriza pela administração intraperitoneal ou endovenosa da solução ou gás contendo o O³. Na aplicação sistêmica, pesquisas têm apontado maior penetração e recuperação óssea e tecidual, ajudando na microcirculação e imunomodulação.³⁵

Na odontologia, a ozonioterapia vem sendo estudada e pesquisada constantemente, buscando delinear seu real papel nos processos curativos, estabelecendo ensaios padronizados.³⁶ A utilidade do ozônio sem dúvida aumentará se os estudos continuarem a mostrar resultados positivos, assim poderemos utilizar com mais convicção dos resultados e menor risco aos pacientes.³⁷

No que tange os tratamentos tópicos das áreas acometidas por osteonecrose, não existem diretrizes que viabilizam protocolos com objetivo de reduzir o processo infeccioso, impedir o aparecimento de novas áreas de necrose e promover uma maior qualidade de vida dos pacientes acometidos pela MRONJ, visto que ela causa sintomatologia dolorosa e, com isso, comprometimento das funções do sistema estomatognático.¹³ Terapias alternativas podem se mostrar positivas como terapias complemento no tratamento dessas patologias. Entre essas terapias podemos citar:

Pasta à base de Metronidazol: A utilização de pastas para uso tópico, em específico, da pasta à base de Metronidazol não é uma terapia recente,³⁸ a busca por produtos que atuassem numa microbiota anaeróbica de maneira eficiente nos casos de alveolite fez com que várias formulações fossem testadas,^{38,39} e em 1998 após observar bons resultados obtidos em outros trabalhos com o uso da pasta a base de metronidazol, Poi et al^{38,39}, testaram uma pasta cuja a composição era: Metronidazol

a 10% e Lidocaína a 2% tendo como veículo a lanolina ou a carboximetilcelulose.^{40,41} Os resultados obtidos neste primeiro trabalho foram muito satisfatórios e novos trabalhos foram desenvolvidos para melhor análise deste produto. Assim, diante dos resultados encontrados na literatura a pasta a base de metronidazol revela-se uma alternativa promissora já que é eficaz na redução da sintomatologia álgica, promove neoformação de tecido ósseo e é favorecida pela sua via de aplicação tópica que comporta doses mais altas, permitindo atingir concentrações terapêuticas locais maiores e descartando efeitos sistêmicos adversos.

Uso tópico de clorexidina: Diante das possibilidades terapêuticas, acerca dos pacientes que são acometidos por osteonecrose, independente do estágio de evolução, e embora não haja consenso, em todas as situações se vê a citação do uso tópico de colutórios em especial da clorexidina que permite um controle da contaminação local devido seu efeito bactericida.⁴¹

O uso do gel de clorexidina à 2% vêm também sendo explorados em situações com osteíte, demonstrando ser um bom produto no que tange ao controle bacteriano das áreas contaminadas.^{42,43}

Tendo em vista o que foi mencionado e acrescentando que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2050, a população acima de 60 anos será de mais de 2 bilhões de pessoas, fica evidente o envelhecimento populacional como efeito da transição demográfica enfrentada desde as últimas décadas. Logo, exige-se um maior conhecimento dos profissionais de saúde acerca das patologias relacionadas a esta população bem como formas alternativas de tratamentos.

Diante do que foi exposto, pesquisas que envolvam a ozonioterapia no auxílio do reparo ósseo em especial nos casos de osteonecrose, e a associação com terapias tópicas ainda são escassos na literatura, havendo algumas publicações de uso em paciente sem nenhum consenso e praticamente sem abordagens “in vivo” que permitam avaliar os efeitos biológicos dessas terapias nas condições que predispõe a MRONJ.

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa permitem concluir que a ozonioterapia sistêmica tem um efeito benéfico no tratamento da MRONJ e o uso de terapias locais como pasta de metronidazol 10% e gel de clorexidina 2% colaboraram para melhorar quadros de prevenção da osteonecrose. Quando essas terapias locais foram associadas ao ozônio sistêmico os resultados foram potencializados.

REFERÊNCIAS

1. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 34–41.
2. Yoshimura Y. Effects of bisphosphonates on osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. *Int J Mol Med*. Epub ahead of print 23 March 2012. DOI: 10.3892/ijmm.2012.952.
3. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2010; 110: 46–53.
4. Ebetino FH, Sun S, Cherian P, et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone* 2022; 156: 116289.
5. Chadha GK, Ahmadieh A, Kumar S, et al. Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: A Systematic Review. *Journal of Oral Implantology* 2013; 39: 510–520.
6. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone* 2011; 49: 2–19.
7. Chadha GK, Ahmadieh A, Kumar S, et al. Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: A Systematic Review. *Journal of Oral Implantology* 2013; 39: 510–520.
8. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* 2018; 24: 527–536.
9. Rogers M. New Insights Into the Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643–2658.
10. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005; 63: 1567–1575.

11. de-Freitas N, Lima L, de-Moura M, et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 0–0.
12. Itzstein C, Coxon FP, Rogers MJ. The regulation of osteoclast function and bone resorption by small GTPases. *Small GTPases* 2011; 2: 117–130.
13. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, et al. Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics. *J Oral Sci* 2021; 63: 217–226.
14. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Supportive Care in Cancer* 2019; 27: 383–394.
15. Fleisher KE, Janal MN, Albstein N, et al. Comorbid conditions are a risk for osteonecrosis of the jaw unrelated to antiresorptive therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019; 127: 140–150.
16. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014; 72: 1938–1956.
17. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2022; 80: 920–943.
18. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al. Italian position paper (<scp>SIPMO-SICMF</scp>) on medication-related osteonecrosis of the jaw (<scp>MRONJ</scp>). *Oral Dis* 2024; 30: 3679–3709.
19. Madeira M, Rocha AC, Moreira CA, 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*. Epub ahead of print 21 October 2020. DOI: 10.20945/2359-3997000000301.
20. Schiodt M, Otto S, Fedele S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis* 2019; 25: 1815–1821.
 21. Hadad H, Kawamata de Jesus L, Piquera Santos AF, et al. Beta tricalcium phosphate, either alone or in combination with antimicrobial photodynamic therapy or doxycycline, prevents medication-related osteonecrosis of the jaw. *Sci Rep* 2022; 12: 16510.
 22. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell* 2013; 5: 1.
 23. Paulo S, Abrantes AM, Laranjo M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: specificities. *Oncol Rev*. Epub ahead of print 23 September 2014. DOI: 10.4081/oncol.2014.254.
 24. Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, et al. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig* 2017; 21: 127–134.
 25. Muthukrishnan A, Bijai Kumar L, Ramalingam G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a dentist's nightmare. *BMJ Case Rep* 2016; bcr2016214626.
 26. Statkiewicz C, Toro LF, de Mello-Neto JM, et al. Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats. *J Photochem Photobiol B* 2018; 184: 7–17.
 27. Ervolino E, Olivo MB, Toro LF, et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy mediated by butyl toluidine blue in preventing medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022; 40: 103172.

28. Toro LF, de Mello-Neto JM, Santos FFV dos, 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* 2019; 9: 22.
29. Ramalho-Ferreira G, Faverani LP, Momesso GAC, et al. Effect of antiresorptive drugs in the alveolar bone healing. A histometric and immunohistochemical study in ovariectomized rats. *Clin Oral Investig* 2017; 21: 1485–1494.
30. Faverani LP, Polo TOB, Ramalho-Ferreira G, et al. Raloxifene but not alendronate can compensate the impaired osseointegration in osteoporotic rats. *Clin Oral Investig* 2018; 22: 255–265.
31. Monteiro CGJ, Vieira EM, Emerick C, et al. Ozonated oil effect for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in rats undergoing zoledronic acid therapy. *Clin Oral Investig* 2021; 25: 6653–6659.
32. Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M, et al. Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 777–783.
33. Silva MC, Delamura IF, de Sá Simon ME, et al. Is There an Ideal Concentration of Ozonized Oil for the Prevention and Modulation of Zoledronate-Induced Mandibular Osteonecrosis? A Study on Senescent Rats. *J Funct Biomater* 2024; 15: 353.
34. Baggio AMP, Bizelli VF, Delamura IF, et al. Systemic ozone therapy as an adjunctive treatment in guided bone regeneration: a histomorphometrical and immunohistochemical study in rats. *Clin Oral Investig* 2024; 28: 556.
35. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, et al. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncol* 2011; 47: 185–190.
36. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, et al. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis

- of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncol* 2011; 47: 185–190.
37. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, et al. Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 1–9.
 38. Roberto POI W, Sérgio Perri de CARVALHO P, Okamoto T, et al. *influência da pasta a base de metronidazol a 10% e lidocaína a 2% sobre o processo de reparo em alvéolo dental infectado. análise histológica e histométrica em ratos**. 1998.
 39. Poi WR, Carvalho PSP de, Panzarini SR, et al. Estudo da pasta de metronidazol, lidocaína e ascorbosilane C sobre o processo de reparo de alvéolos dentais infectados em ratos. *LILACS, BBO* 2000; 8–22.
 40. Reekie D, Downes P, Devlin C V, et al. The prevention of ‘dry socket’ with topical metronidazole in general dental practice. *Br Dent J* 2006; 200: 210–213.
 41. Kaur J, Raval R, Bansal A, et al. Repercussions of intraalveolar placement of combination of 0.2% chlorhexidine and 10 Mg metronidazole gel on the occurrence of dry sockets- A randomized control trial. *J Clin Exp Dent* 2017; 0–0.
 42. Zhou J, Hu B, Liu Y, et al. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis* 2017; 23: 598–608.
 43. Abdullah-AbuMostafa N, Alqahtani A, Abu-Hasna M, et al. A randomized clinical trial compared the effect of intra-alveolar 0.2 % Chlorhexidine bio-adhesive gel versus 0.12% Chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis following molar teeth extractions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; e82–e87.
 44. Silva PG de B, Praxedes Neto RA de LP, Lima LA, et al. Photodynamic therapy and photobiomodulation therapy in zoledronic acid-induced osteonecrosis in rats. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022; 38: 102889.

45. Toro LF, de Mello-Neto JM, Santos FFV dos, 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* 2019; 9: 22.
46. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, 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* 2019; 120: 101–113.
47. de Oliveira PHC, Gomes Filho JE, Rodrigues MJ da S, et al. Influence of supplement administration of omega-3 on the subcutaneous tissue response of endodontic sealers in Wistar rats. *Int Endod J* 2022; 55: 1026–1041.
48. Azuma MM, Cardoso C de BM, da Silva CC, et al. The use of omega-3 fatty acids in the treatment of oral diseases. *Oral Dis* 2022; 28: 264–274.
49. Schoenhof R, Munz A, Yuan A, et al. Microarchitecture of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ); a retrospective micro-CT and morphometric analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2021; 49: 508–517.
50. Dong Y, Li Y, Huang C, et al. Systemic application of teriparatide for steroid induced osteonecrosis in a rat model. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 163.
51. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, 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* 2019; 120: 101–113.
52. Alsalih A, Dam A, Lindberg P, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Initiated by Zoledronic Acid and Potential Pathophysiology. *Dent J (Basel)* 2021; 9: 85.
53. Weng Y, Wang M, Liu W, et al. Repair of Experimental Alveolar Bone Defects by Tissue-Engineered Bone. *Tissue Eng* 2006; 12: 1503–1513.
54. Weng Y, Wang M, Liu W, et al. Repair of Experimental Alveolar Bone Defects by Tissue-Engineered Bone. *Tissue Eng* 2006; 12: 1503–1513.

55. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol*; 41. Epub ahead of print 19 April 2014. DOI: 10.1111/jcpe.12206.
56. de Lima Luna CA, do Couto MFN, Alves MSA, et al. Photobiomodulation of alveolar bone healing in rats with low-level laser and light emitting diode therapy. *Lasers Med Sci* 2025; 40: 26.
57. Nilo A. *Página 2 GENÉSIO P. ALBUQUERQUE JÚNIOR, CD SECRETÁRIO-GERAL AILTON DIOGO MORILHAS RODRIGUES, CD PRESIDENTE*, www.cfo.org.br.
58. Özalp Ö, Göksu O, Toru HS, et al. Comparing the effects of low-level laser therapy and gaseous ozone as a preventive measure on medication-related osteonecrosis of the jaws following tooth extraction: a rat model. *Eur J Med Res* 2024; 29: 359.
59. Carvalho TO, de Almeida WP, Palma FR, et al. Effect of ozone and low power laser as therapeutic alternatives on the alveolar repair process after tooth extraction in rats wistar exposed to nicotine. *Oral Maxillofac Surg* 2025; 29: 54.
60. Di Fede O, Del Gaizo C, Panzarella V, et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. *J Clin Med* 2022; 11: 5307.
61. Gonenci R, Ozsoy SY. Pakistan Veterinary Journal Preventive and Curative Effects of Medical Ozone in Rats Exposed to Experimental Osteomyelitis, www.pvj.com.pk.
62. Mariano RC, Oliveira MR, Silva LC, et al. Effect of topical application of chlorhexidine and metronidazole on the tissue repair of palatal wounds of rats: a clinical and histomorphometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119: 505–513.
63. Reekie D, Downes P, Devlin C V, et al. The prevention of 'dry socket' with topical metronidazole in general dental practice. *Br Dent J* 2006; 200: 210–213.

64. Cabral CT, Fernandes MH. In vitro comparison of chlorhexidine and povidone-iodine on the long-term proliferation and functional activity of human alveolar bone cells. *Clin Oral Investig* 2007; 11: 155–164.