

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 12/01/2025.



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

**JOÃO PAULO SOARES FRANCISCON**

**Efetividade do gel liberador de oxigênio ativo associado à  
terapia fotodinâmica antimicrobiana como tratamento  
preventivo para a osteonecrose dos maxilares induzida por  
medicamentos**

Araçatuba - SP  
2023

**JOÃO PAULO SOARES FRANCISCON**

**Efetividade do gel liberador de oxigênio ativo associado à  
terapia fotodinâmica antimicrobiana como tratamento  
preventivo para a osteonecrose dos maxilares induzida por  
medicamentos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Periodontia.

Orientador: Prof. Assoc. Edilson Ervolino  
Coorientadora: Prof. Assoc. Leticia Helena Theodoro

Araçatuba - SP  
2023

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

F819e  
terapia

Franciscon, João Paulo Soares.  
Efetividade do gel liberador de oxigênio ativo associado à  
fotodinâmica antimicrobiana como tratamento preventivo  
para a osteonecrose dos maxilares induzida por  
medicamentos /João Paulo Soares Franciscon. – Araçatuba,  
2023.  
64 f.: 6 il.; 2 tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual  
Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba  
Orientador: Prof. Edilson Ervolino  
Coorientadora: Profa. Letícia Helena Theodoro

1. Osteonecrose 2. Espécies reativas de oxigênio 3. Ácido  
zoledrônico 4. Fotoquimioterapia I.T.

Black D6  
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

*Aos meus pais,*

*Hélio Flávio Franciscan Filho e Lillian Maria de Godoy Soares,  
sem eles não estaria aqui, não só pela paternidade, mas pela  
confiança e amor por mim.*

*A minha irmã,*

*Marília Soares Franciscan, companheira, amiga e motivo de toda  
minha dedicação.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente à Deus, pelas oportunidades e força quando eu mais precisei.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara e do vice-diretor Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem.

Agradeço ao Prof. Dr. Edilson Ervolino, meu orientador, por tudo que fez a mim desde o início do mestrado, pela quantidade de conhecimento que ganhei durante esses dois anos e pela amizade.

Agradeço à Prof. Dra. Leticia Helena Theodoro, minha coorientadora, por todos os ensinamentos, por toda dedicação para minha formação como profissional da odontologia e futuro professor.

Agradeço aos professores Leonardo Perez Faverani, Valdir Gouveia Garcia, Tatiana Miranda Deliberador. Pela ajuda nos estudos e considerações importantes para o trabalho.

Agradeço aos meus amigos de mestrado e departamento Glauco Rodrigues Carmo Silveira e Eduardo Quintão Manhanini Souza por tudo que fizeram por mim nesses anos e que se refletiu nesse trabalho.

Agradeço minha namorada Gabriele Oliveira Amaral, por todo o incentivo, por acreditar em mim e principalmente por se mostrar minha companheira, ajudando na correção do trabalho e aguentando os momentos mais difíceis do mestrado ao meu lado, sendo fundamental para me manter seguindo em frente.

Ao Mestre Tiago Esgalha da Rocha, meu amigo, por sempre ser

solicito e peça essencial para elaboração deste trabalho.

Agradeço a toda equipe do departamento de ciências básicas, os presentes no meu ano de mestrado e aos antecessores, desse grupo lindo de pesquisa autointitulado família ZOL.

Agradeço toda sociedade brasileira pelo financiamento de meus estudos na graduação, no mestrado acadêmico e do presente trabalho através dos impostos direcionados à educação pública.

Agradeço todos funcionários da FOA, pela dedicação em demasia à instituição, mantendo o ambiente de trabalho limpo e possível de ser produtivo com segurança e qualidade.

Agradeço a CAPES e a FAPESP por todos os esforços e contribuições à pesquisa brasileira.

Agradeço a Biblioteca da FOA pelo auxílio nas normativas do trabalho, bem como a Pós-graduação por toda a assistência e aos funcionários do departamento de ciências básicas.

Agradeço a empresa Blue®m por ceder o gel liberador de oxigênio ativo e financiar parte da pesquisa, sem qualquer conflito de interesse.

*"Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar no sonho que se tem. Ou que seus planos nunca vão dar certo. Ou que você nunca vai ser alguém. "*

*Renato Russo*



FRANCISCON, J. P. S. **Efetividade do gel liberador de oxigênio ativo associado à terapia fotodinâmica antimicrobiana como tratamento preventivo para a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos.** 2023. 64 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Araçatuba, 2023.

## RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (ONMM) é uma condição patológica de difícil tratamento. Sendo assim, a conduta ideal é o estabelecimento de estratégias que visem prevenir sua ocorrência. A terapia tópica com gel liberador de oxigênio ativo (TTGLOA) e a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) apresentam concomitantemente atividade antimicrobiana e ação biomodulatória, o que as colocam como potenciais estratégias preventivas para a ONMM. O objetivo do presente estudo foi avaliar a efetividade do TTGLOA em associação com aPDT no processo de reparo alveolar em ratas senescentes tratadas com dose oncológica de zoledronato, e analisar o seu potencial na prevenção da ocorrência da ONMM. Vinte e oito ratas senescentes foram divididas em quatro grupos experimentais: NTL, TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT. No dia 0 foi realizada a instalação de uma ligadura ao redor do primeiro molar inferior do lado esquerdo para indução da periodontite experimental. Do dia 1 ao dia 50 as ratas receberam, a cada 3 dias, 0,45 ml de zoledronato (100 µg/Kg), pela via intraperitoneal. Após 3 semanas de tratamento com zoledronato foi efetuada a extração do primeiro molar inferior do lado esquerdo. No grupo NTL (n=7) não foi efetuado nenhum tratamento local. No grupo TTGLOA (n= 7) e no grupo aPDT (n=7), os alvéolos foram submetidos a três sessões de TTGLOA e aPDT, respectivamente. No grupo TTGLOA+aPDT (n=7) os alvéolos foram submetidos a três sessões de TTGLOA seguida de aPDT. Os tratamentos locais foram efetuados aos 0, 2 e 4 após exodontia. As eutanásias foram realizadas aos 28 dias pós exodontia. As hemimandíbulas foram devidamente processadas para permitir: análise histológica, análise histométrica da porcentagem de tecido ósseo neoformado (TONF) e de tecido ósseo não vital (TONV) e análise imunohistoquímica (BMP2/4, proteína morfogenética óssea 2/4 e; OCN, osteocalcina). O grupo NTL apresentou grande comprometimento do processo de reparação tecidual. Os grupos TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT apresentaram um processo de reparação tecidual favorável do sítio de extração dental. No grupo NTL a porcentagem

de TONF foi menor, enquanto que, a porcentagem de TONV foi maior, que nos demais grupos. O grupo TTGLOA apresentou menor porcentagem de TONF e maior porcentagem de TONV quando comparado com os grupos aPDT e TTGLOA+aPDT. No grupo TTGLOA+aPDT a porcentagem de TONF foi maior que no grupo aPDT. O grupo TTGLOA+aPDT apresentou o maior padrão de imunomarcção para BMP2/4 e para OCN. A TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT foram capazes de evitar a ocorrência da ONMM pós exodontia com diferentes níveis de efetividade. Como monoterapia, a aPDT foi superior a TTGLOA, todavia, a maior efetividade foi obtida com o emprego da TTGLOA+aPDT.

**Palavras-chave:** Osteonecrose. Espécies Reativas de Oxigênio. Fotoquimioterapia. Ácido Zoledrônico.

FRANCISCON, J. P. S. **Effectiveness of active oxygen-releasing gel associated with antimicrobial photodynamic therapy as adjuvant therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws.** 2023. 64 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Araçatuba, 2023.

## **ABSTRACT**

The medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a pathological condition that is difficult to treat. Therefore, the ideal conduct is establishment of strategies aimed at preventing its occurrence. Topical therapy with active oxygen-releasing gel (TTAORG) and the antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) have antimicrobial activity and biomodulation action, which makes them potential preventive strategies to MRONJ. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of TTAORG in association with aPDT in the alveolar repair in senescent female rats treated with oncological dose of zoledronate and to analyze its potentiation in preventing the occurrence of MRONJ. Twenty-eight senescent female rats were divided in four experimental groups: NLT, TTAORG, aPDT, TTAORG+aPDT. On 0 day a ligature was installed around the mandibular first molar on the left side to induce experimental periodontitis. From day 1 to 50, the rats received, every three days, 0.45 ml of zoledronate (100 µg/Kg), intraperitoneally. After three weeks of treatment with zoledronate, the mandibular first molar on the left side was extracted. In the NLT group (n=7) no local treatment was performed. In the TTAORG group (n=7) and in the aPDT group (n=7) the socket was submitted to three sessions of TTAORG and aPDT, respectively. In the TTAORG+aPDT group (n=7) the socket was submitted to three sessions of TTAORG followed by aPDT. Local treatments were performed at 0, 2 and 4 days after dental extraction. Euthanasia was performed 28 days after dental extraction. The hemimandibles were processed to allow: histological analysis, histometrical analysis of the percentage of newly formed bone tissue (NFBT) and non-vital bone tissue (NVBT) and immunohistochemical analysis (BMP2/4, morphogenetic bone protein 2/4 and; OCN, osteocalcin). The NLT group showed a great impairment of tissue repair process. The TTAORG, aPDT and TTAORG+aPDT groups showed a favorable tissue repair at the dental extraction site. In the NLT group, the percentage of NFBT was lower, while the percentage of NVBT was higher than the other groups. The TTAORG group showed lower percentage of NFBT and a higher percentage of

NVBT when compared with the aPDT and TTAORG+aPDT groups. In the TTAORG+aPDT group the percentage of NFBT was higher than aPDT group. The TTAORG+aPDT group showed the highest pattern of immunolabeling for BMP2/4 and OCN. TTAORG, aPDT and TTAORG+aPDT were able to avoid the occurrence of MRONJ after dental extraction with different levels of effectiveness. As a monotherapy, aPDT was better than TTAORG, but, the greatest effectiveness was obtained with the use of TTAORG+aPDT.

**Keywords:** Osteonecrosis. Reactive Oxygen Species. Photochemotherapy. Zoledronic Acid.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento experimental e principais procedimentos operatórios.....	42
Figura 2 – Aspecto histológico do interior do sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatório.....	43
Figura 3 – Aspecto histológico do tecido ósseo adjacente ao sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatório.....	44
Figura 4 – TONF e TONV.....	45
Figura 5 – Padrão de imunomarcção para BMP2/4 no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios.....	46
Figura 6 – Padrão de imunomarcção para OCN no sítio de extração dental aos 28 dias pós-operatórios.....	47

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Parâmetros, escores e distribuição dos espécimes de acordo com a análise histopatológica do nível de inflamação dos tecidos durante o processo de reparação pós-extração dental em NTL, TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT aos 28 dias pós-operatórios..... 48
- Tabela 2 – Parâmetros, escores e distribuição dos espécimes de acordo com a análise histopatológica do padrão de estruturação tecidual durante o processo de reparação pós-extração dental em NTL, TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT aos 28 dias pós-operatórios..... 49

## LISTA DE ABREVIATURAS

§	diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo aPDT
†	diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo NTL
‡	diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo TTGLOA
<sup>1</sup> FA	fotoantimicrobiano no estado singleto fundamental
<sup>1</sup> FA*	fotoantimicrobiano no estado singleto de excitação com vida curta
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	oxigênio singleto altamente reativo
<sup>3</sup> FA*	fotoantimicrobiano no estado tripleto de excitação com vida longa
ANOVA	análise de variância
aPDT	terapia fotodinâmica antimicrobiana
BMP	proteína óssea morfogenética
DAMPS	padrões moleculares associados a danos
EDTA	ácido etileno diamino tetra-acético
EROS	espécies reativas de oxigênio
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
HE	hematoxilina-eosina
IL1β	interleucina 1 beta
IL-6	interleucina 6
IP	via de administração intraperitoneal
LBP	laser de baixa potência
LPS	lipopolissacarídeo
NTL	nenhum tratamento local
OCN	osteocalcina
ONMM	osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa
PAMPS	padrões celulares ligados a antígenos
PBS	tampão fosfato salino
PE	periodontite experimental
tc	tecido conjuntivo
TLR 2/4	toll like receptors 2/4
TNFα	fator de necrose tumoral alfa
TONF	tecido ósseo neoformado
TONV	tecido ósseo não vital
TTGLOA	terapia tópica com gel liberador de oxigênio ativo

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
2.1 Delineamento experimental .....	19
2.1.1 Protocolo de habituação dos animais.....	19
2.1.2 Anestesia.....	19
2.1.3 Instalação da ligadura.....	20
2.1.4 Protocolo medicamentoso com zoledronato.....	20
2.1.5 Grupos experimentais.....	20
2.1.6 Exodontia dos primeiros molares inferiores.....	21
2.1.7 Tratamento com TTGLOA (blue®m) .....	21
2.1.8 Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT).....	21
2.1.9 Eutanásia e obtenção das amostras.....	22
2.1.10 Processamento histológico das amostras.....	22
2.1.11 Processamento imunoistoquímico das amostras.....	23
2.2 Análise dos dados .....	24
2.2.1 Análise da condição geral de saúde e exame clínico extra e intrabucal.....	24
2.2.2 Análises microscópicas.....	24
2.2.3 Análise histológica do sítio de extração dental e adjacências.....	24
2.2.4 Análise histométrica da TONF e da TONV.....	25
2.2.5 Análise imunoistoquímica de BMP2/4 e OCN.....	25
2.2.6 Análise estatística.....	25
3 RESULTADOS .....	27
3.1 Análise da condição geral de saúde e exame clínico do alvéolo.....	27
3.2 Análise histopatológica do sítio de extração dental.....	27
3.3 Porcentagem de TONF e de TONV .....	28
3.4 Padrão de imunomarcção para BMP2/4 e OCN.....	28
4 DISCUSSÃO .....	30
5 CONCLUSÃO .....	36
REFERÊNCIAS .....	37
FIGURAS .....	42
TABELAS.....	48
ANEXOS.....	50



**MANUSCRITO EM PORTUGUÊS PARA ENVIO À REVISTA  
“PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY”<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> <https://www.elsevier.com/journals/photodiagnosis-and-photodynamic-therapy/1572-1000/guide-for-authors>

## **Efetividade do gel liberador de oxigênio ativo associado à terapia fotodinâmica antimicrobiana como tratamento preventivo para a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos**

João Paulo Soares Franciscon<sup>1</sup>

Letícia Helena Theodoro<sup>2</sup>

Edilson Ervolino<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluno de Mestrado no Programa de Pós-graduação em Odontologia (Área de Periodontia, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Ciências Básicas, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, SP, Brasil.

### **Autor correspondente:**

Edilson Ervolino

Endereço: Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Rodovia Marechal Rondon, s/n – Campus Universitário - SP, CEP: 16066-840.

Telefone: 55 (18) 3636-2801

e-mail: [e.ervolino@unesp.br](mailto:e.ervolino@unesp.br)

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade da terapia tópica com gel liberador de oxigênio ativo (TTGLOA) em associação com a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) no processo de reparo alveolar de ratas senescentes tratadas com dose oncológica de zoledronato, e analisar o seu potencial na prevenção da ocorrência da osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (ONMM). Vinte e oito ratas senescentes foram divididas em quatro grupos experimentais: NTL, TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT. No dia 0 foi realizada a instalação de uma ligadura ao redor do primeiro molar inferior do lado esquerdo para indução da periodontite experimental. Do dia 1 ao dia 50 as ratas receberam, a cada 3 dias, 0,45 ml de zoledronato (100 µg/Kg), pela via intraperitoneal. Após 3 semanas de tratamento com zoledronato foi efetuada a extração do primeiro molar inferior do lado esquerdo. No grupo NTL (n=7) não foi efetuado nenhum tratamento local. No grupo TTGLOA (n= 7) e no grupo aPDT (n=7), os alvéolos foram submetidos a três sessões de TTGLOA e aPDT, respectivamente. No grupo TTGLOA+aPDT (n=7) os alvéolos foram submetidos a três sessões de TTGLOA seguida de aPDT. Os tratamentos locais foram efetuados aos 0, 2 e 4 após exodontia. As eutanásias foram realizadas aos 28 dias pós exodontia. As hemimandíbulas foram devidamente processadas para permitir: análise histológica, análise histométrica da porcentagem de tecido ósseo neoformado (TONF) e de tecido ósseo não vital (TONV) e análise imunoistoquímica (BMP2/4, proteína morfogenética óssea 2/4 e; OCN, osteocalcina). O grupo NTL apresentou grande comprometimento do processo de reparação tecidual. Os grupos TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT apresentaram um processo de reparação tecidual favorável do sítio de extração dental. No grupo NTL a porcentagem de TONF foi menor, enquanto que, a porcentagem de TONV foi maior, que nos demais grupos. O grupo TTGLOA apresentou menor porcentagem de TONF e maior porcentagem de TONV quando comparado com os grupos aPDT e TTGLOA+aPDT. No grupo TTGLOA+aPDT a porcentagem de TONF foi maior que no grupo aPDT. O grupo TTGLOA+aPDT apresentou o maior padrão de imunomarcção para BMP2/4 e para OCN. A TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT foram capazes de evitar a ocorrência da ONMM pós exodontia com diferentes níveis de efetividade. Como monoterapia, a aPDT foi superior a TTGLOA, todavia, a maior efetividade foi obtida com o emprego da TTGLOA+aPDT.

**Palavras-chave:** Osteonecrose. Espécies Reativas de Oxigênio. Fotoquimioterapia. Ácido Zoledrônico.

## 1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada à terapia medicamentosa (ONMM) é uma reação adversa ocasionada por medicamentos com ação antirreabsortiva e/ou antiangiogênica. Esta condição patológica é definida por Ruggiero *et al.* (2022) como presença de osso exposto, ou osso que pode ser sondado através de fístula intra ou extra bucal, na região maxilofacial, que persiste sem reparação por um período maior do que oito semanas, em pacientes com tratamento prévio ou atual com drogas antirreabsortivas e/ou antiangiogênicas e sem histórico de radioterapia ou doença metastática nos maxilares. Por sua vez, Campisi *et al.* (2020) definem tal condição como uma reação adversa à medicamento, caracterizada por progressiva destruição e morte do osso que acomete a mandíbula e maxila de pacientes expostos ao tratamento com medicamentos conhecidos por aumentar o risco da doença, na ausência de um tratamento de radiação anterior, que deve ser diagnosticada e estadiada baseando-se em análise clínica e/ou radiográfica, independentemente da presença de osso necrótico exposto ou sondagem óssea através de tratos sinusais/fístulas por mais de oito semanas (CAMPISI *et al.*, 2020).

A incidência da ONMM é baixa em pacientes que usam a dosagem osteoporótica de drogas antirreabsortivas (< que 0,05%), todavia, tais medicamentos são utilizados por uma grande parcela da população para tal finalidade (RUGGIERO *et al.*, 2022). Em contrapartida, em pacientes que fazem uso da dosagem oncológica, ou seja, para complementação da terapia oncológica, a fim de evitar eventos relacionados ao esqueleto, a incidência da ONMM é mais elevada (< que 5%), e em tais pacientes este é um fator complicador, tendo em vista que pode atrapalhar sobremaneira o tratamento da doença de base (RUGGIERO *et al.*, 2022). A etiopatogenia da ONMM ainda não está totalmente elucidada. São apontados como fatores etiopatogênicos: a inibição da atividade reabsortiva dos osteoclastos, a qual provavelmente exerce um papel central; potente efeito antiangiogênico; ação citotóxica sobre os tecidos moles e; disfunção da resposta imunológica inata e adquirida (HE *et al.*, 2020; KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019; AGHALOO; HAZBOUN; TETRADIS, 2015; BADEL *et al.*, 2013;).

A limitada compreensão da etiopatogenia, dificulta o tratamento, o qual

pode ser extremamente longo, se mostrar falho e deixar graves sequelas. A conduta clínica adotada para o tratamento tem se baseado no estadiamento da ONMM. Não há um protocolo padrão universalmente aceito, mas na maioria dos casos a terapia pode ser medicamentosa e/ou cirúrgica. A terapia medicamentosa consiste predominantemente no uso prolongado de agentes antimicrobianos. A terapia cirúrgica vai da conservadora à agressiva e consiste desde curetagem e/ou sequestrotomia até ressecção parcial dos maxilares (RUGGIERO et al., 2022; MADEIRA et al., 2020; KHAN *et al.*, 2016, 2017). Diante disso, a prevenção é a estratégia ideal em se tratando da ONMM. Atualmente, a conduta preventiva sugerida é a antibioticoterapia prolongada (KHAN et al., 2016, 2017; MADEIRA et al., 2020; RUGGIERO et al., 2022), no entanto, ela pode ser falha.

Estratégias mais efetivas para evitar a ocorrência da ONMM precisam ser exploradas com a finalidade de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) apresenta potente efeito antimicrobiano, elevada atividade biomodulatória e ausência de efeito adverso, o que a coloca como uma potencial forma de prevenir a ONMM. Na aPDT ocorre a interação entre luz, agente fotoantimicrobiano (FA) e oxigênio. O FA deve primeiramente interagir com células dos microrganismos, em seguida, sua irradiação por uma luz com um comprimento de onda ressonante a sua banda de absorção e, na presença do oxigênio, é capaz de promover a geração de elevados níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs). O FA, sob irradiação apropriada, muda de um nível de baixa energia (estado singleto fundamental,  $^1\text{FA}$ ) para um estado singleto de excitação com tempo de vida curta ( $^1\text{FA}^*$ ), que pode ser convertido em um estado tripleto de excitação com tempo vida longa ( $^3\text{FA}^*$ ). Na presença de oxigênio o  $^3\text{FA}^*$  é capaz de gerar EROs por dois mecanismos: via transferência de elétrons para formar predominantemente radicais superóxido, radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio (mecanismo tipo I) ou via transferência de energia para produzir oxigênio singleto altamente reativo ( $^1\text{O}_2$ ) (mecanismo tipo II). Estes elevados níveis de EROs promovem a morte dos microrganismos via dano oxidativo (CARRERA et al., 2016; CIEPLIK et al., 2018; HAMBLIN, 2016; MAHMOUDI et al., 2018; WAINWRIGHT, 1998, 2019). Além da ação antimicrobiana, estudos mostram que a aPDT, quando emprega como fonte de luz o laser de baixa potência (LBP), também promove localmente efeitos

fotobiomodulatórios, tais como, modulação da resposta inflamatória, da angiogênese, da proliferação, da migração, da diferenciação e da atividade celular (DOMPE *et al.*, 2020), eventos essenciais para promoção da reparação tecidual. Nosso grupo e outros grupos de pesquisa tem demonstrado que a aPDT tem sido uma estratégia bem sucedida para prevenção da ONMM pós exodontia em ratos, uma vez que evita infecção, modula a inflamação local, estimula a reparação dos tecidos moles e duros e evita a necrose óssea (ERVOLINO *et al.*, 2019, ERVOLINO *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2022).

Uma outra estratégia que tem começado a ser explorada em outras áreas, em função de sua atividade antimicrobiana e cicatrizante, e que também poderia se constituir em uma outra alternativa para se evitar a ocorrência da ONMM é a terapia tópica com gel liberador de oxigênio ativo (TTGLOA), o blue®m. O gel liberador de oxigênio ativo é composto por perborato de sódio, peróxido de hidrogênio, glicose oxidase derivada do mel, xilitol e lactoferrina (DELIBERADOR *et al.*, 2020; MATTEI *et al.*, 2021). Quando tais componentes entram em contato com os fluidos teciduais, são convertidos lentamente em água oxigenada (0,003 a 0,15%), que por sua vez é degradada e convertida em água e oxigênio (GROOTVELD *et al.*, 2020). Tendo em vista que a suplementação de oxigênio é capaz de estimular da angiogênese, aumentar a proliferação celular, acelerar da formação de elementos da matriz extracelular e promover a morte de determinados tipos de bactérias (NGEOW *et al.*, 2022), o gel liberador de oxigênio ativo, que é um dos produtos comerciais capazes liberar a maior e mais prolongada quantidade de oxigênio, tem como principais ações a cicatrizante e a bactericida. Estudos *in vitro* e ensaios clínicos em humanos mostraram a TTGLOA tem sido capaz de promover a redução de bactérias e melhorar a reparação tecidual bucais (DELIBERADOR *et al.*, 2020; JULIANA; TAREK, 2022; MATTEI *et al.*, 2021; NGEOW *et al.*, 2022; SHIBLI *et al.*, 2021).

Até o presente momento não há estudos pré-clínicos que avaliaram o emprego da TTGLOA na ONMM. A hipótese do presente estudo é a TTGLOA empregada isoladamente, ou em associação com a aPDT seja capaz de melhorar o processo de reparação tecidual e evitar a ONMM pós exodontia em ratos. A justificativa principal para se associar a TTGLOA e a aPDT é avaliar se existe um

efeito sinérgico entre ambas, uma vez que além do oxigênio participar de inúmeros eventos que estimulam a reparação tecidual, a existência de um aporte maior de oxigênio durante a execução da aPDT poderia ser capaz de aumentar os efeitos fotodinâmicos. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi analisar a efetividade da TTGLOA em associação com a aPDT no processo de reparo alveolar em ratas senescentes tratadas com dose oncológica de zoledronato, e conseqüentemente, avaliar seu potencial na prevenção da ocorrência da ONMM.

## **5 CONCLUSÃO**

Dentro dos limites do presente estudo, foi possível concluir que TTGLOA, aPDT e TTGLOA+aPDT foram capazes de evitar a ocorrência da ONMM pós exodontia com diferentes níveis de efetividade. Como monoterapia, a aPDT foi superior a TTGLOA, todavia, a maior efetividade foi obtida com o emprego da TTGLOA+aPDT.



## REFERÊNCIAS

- 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, nov. 2015. DOI: 10.1016/j.coms.2015.06.001.
- 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, dez. 2021. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116168.
- BADEL, T. *et al.* Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. **Coll. Antropol.**, v. 37, n. 2, p. 645-651, jun. 2013.
- BASSO, F. G. *et al.* Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. **Support Care Cancer.**, v. 22, n. 10, p. 2741-2748, maio 2014. DOI: 10.1007/s00520-014-2267-3.
- CAMPISI, G. *et al.* Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 17, n. 16, p. 5998, ago. 2020. DOI: 10.3390/ijerph17165998.
- CARRERA, E. T. *et al.* The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. **Laser Phys.**, v. 26, n. 12, p. 123001, nov. 2016. DOI: 10.1088/1054-660X/26/12/123001.
- CIEPLIK, F. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't. **Crit. Rev. Microbiol.**, v. 44, n. 5, p. 571-589, maio 2018. DOI: 10.1080/1040841X.2018.1467876.
- DELIBERADOR, T. M. *et al.* Comparative analysis in vitro of the application of blue@m oral gel versus chlorhexidine on porphyromonas gingivalis: a pilot study. **Adv Microbiol.**, v. 10, n. 4, p. 194-201, abr. 2020. DOI: 10.4236/aim.2020.104015.
- DOMPE, C. *et al.* Photobiomodulation-underlying mechanism and clinical applications. **J. Clin. Med.**, v. 9, n. 6, p. 1724, jun. 2020. DOI: 10.3390/jcm9061724.
- DRAKE, M. T. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. **Mayo Clin. Proc.**, v. 83, n. 9, p. 1032-1045, set. 2008. DOI: 10.4065/83.9.1032.
- EMEST, D. *et al.* Guide to the care and use of experimental animals. Canadian Council on Animal Care., v. 1, p. 1-298, abr. 1993. ISBN: 0-919087-18-3
- ERVOLINO, E. *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.**, n. 40 p. 103172 out. 2022. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.103172.

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, out. 2019. DOI: 10.1016/j.bone.2018.10.014.

ERVOLINO, E. *et al.* Terapia fotodinâmica antimicrobiana aplicada às condições patológicas ósseas com envolvimento de infecção. *In*: GARCIA, V. G.; THEODORO, L. H. **Lasers na odontologia: uma visão clínica baseada em evidências científicas**. São Paulo: Santos, 2021. p. 273-286.

FROMIGUÉ, O.; BODY, J.J. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 25, n. 6, p. 539-546, jun. 2002. DOI: 10.1007/BF03345497.

FUNAYAMA, H. *et al.* Effects of zoledronate on local and systemic production of IL-1 $\beta$ , IL-18, and TNF- $\alpha$  in mice and augmentation by lipopolysaccharide. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 42, n. 6, p. 929-936, jun. 2019. DOI: 10.1248/bpb.b18-00923.

GROOTVELD, M. *et al.* Potential advantages of peroxoborates and their ester adducts over hydrogen peroxide as therapeutic agents in oral healthcare products: chemical/biochemical reactivity considerations in vitro, ex vivo and in vivo. **Dent. J.**, v. 8, n. 3, p. 89, ago. 2020. DOI: 10.3390/dj8030089.

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, ago. 2018. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.08.015.

HAMBLIN, M. R. Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes. **Curr. Opin. Microbiol.**, v. 33, p. 67-73, jul. 2016. DOI: 10.1016/j.mib.2016.06.008.

HE, L. *et al.* Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Int. J. Oral Sci.**, v. 12, n. 1, p. 30, out. 2020. DOI: 10.1038/s41368-020-00093-2.

HUANG, K. C. *et al.* The effects of zoledronate on the survival and function of human osteoblast-like cells. **BMC Musculoskelet. Disord.**, v. 16, p. 355, nov. 2015. DOI: 10.1186/s12891-015-0818-5.

JULIANA, H.; TAREK, S. Comparative study of the effect of BlueM active oxygen gel and coe-pack dressing on postoperative surgical depigmentation healing. **Saudi Dent. J.**, v. 34, n. 4, p. 328-334, abr. 2022. DOI: 10.1016/j.sdentj.2022.04.005.

KHAN, A. *et al.* Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. **Osteoporos. Int.**, v. 27, n. 3, p. 853-859, out. 2016. DOI: 10.1007/s00198-015-3335-3.

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. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.

KUROSHIMA, S.; SASAKI, M.; SAWASE T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. **J. Oral Biosci.**, v. 61, n. 2, p. 99-104, maio 2019. DOI: 10.1016/j.job.2019.03.005.

MACEDO, F. *et al.* Bone metastases: an overview. **Oncol. Rev.**, v. 11, n. 1, p. 321, maio 2017. DOI: 10.4081/oncol.2017.321.

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. 64, n. 6, p. 2359-3397, out. 2020. DOI: 10.20945/2359-3997000000301.

MAHMOUDI, H. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control bacterial infections. **J. Lasers Med. Sci.**, v. 9, n. 3, p. 154-160, jul. 2018. DOI: 10.15171/jlms.2018.29.

MATTEI, B. M. *et al.* Mouthwash with active oxygen (blue®m) reduces postoperative inflammation and pain. **Case Rep Dent.**, v. 2021, p. 5535807, maio 2021. DOI: 10.1155/2021/5535807.

MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. **Oral Dis.**, v. 24, n. 4, p. 527-536, ago. 2018. DOI: 10.1111/odi.12708.

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, abr. 2017. DOI: 10.1038/srep46322.

NGEOW, W. C. *et al.* A narrative review on means to promote oxygenation and angiogenesis in oral wound healing. **Bioengineering**, v. 9, p. 636-655, nov. 2022. DOI: 10.3390/bioengineering9110636.

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, jun. 2012. DOI: 10.1016/j.jcms.2011.05.003.

POLI, P. P. *et al.* Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw following dentoalveolar surgery: a case series. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 27, p. 117-123, maio 2019. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.05.037.

POLI, P. P. *et al.* Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: a case report. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 23, p. 99-101, jun. 2018. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.06.004.

PUSHALKAR, S. *et al.* Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Int. J. Oral Sci.**, v. 6, n. 4, p. 219-226, ago. 2014. DOI: 10.1038/ijos.2014.46.

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, maio 2022. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008.

SHIBLI, J. Á. *et al.* Metabolic activity of hydro-carbon-oxo-borate on a multispecies subgingival periodontal biofilm: a short communication. **Clin. Oral Investig.**, v. 25, n. 10, p. 5945-5953, out. 2021. DOI: 10.1007/s00784-021-03900-0.

SILVA, P. G. B. *et al.* Photodynamic therapy and photobiomodulation therapy in zoledronic acid-induced osteonecrosis in rats. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 38, p. 102889, jun. 2022. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.102889.

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, jun. 2015. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.05.015.

SOARES, A. P. *et al.* Bisphosphonates: pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. **Environ. Toxicol. Pharmacol.**, v. 42, p. 212-217, jan. 2016. DOI: 10.1016/j.etap.2016.01.015.

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, nov. 2021. DOI: 10.1007/s00774-020-01174-2.

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, jul. 2018. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004.

TARTAROTI, N. C. *et al.* Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: case series and long-term follow-up. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 29, p. 101651, mar. 2020. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101651.

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, jan. 2019. DOI: 10.1038/s41598-018-37063-y.

WAINWRIGHT, M. Photoantimicrobials and PACT: what's in an abbreviation? **Photochem. Photobiol. Sci.**, v. 18, n. 1, p. 12-14, out. 2019. DOI: 10.1039/c8pp00390d.

WAINWRIGHT, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 42, n. 1, p. 13-28, jul. 1998. DOI: 10.1093/jac/42.1.13.

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, fev. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.606043.

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, abr. 2019. DOI: 10.1096/fj.201801791RR.