

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/04/2027



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

Olavo Alcalde Panigali

**Associação de terapias sistêmicas com a terapia fotodinâmica
antimicrobiana na prevenção e controle das alterações
reparacionais pós-exodônticas causadas pela administração em
dose oncológica de medicação antirreabsortiva em ratas
ovariectomizadas**

Araçatuba - SP
2025

Olavo Alcalde Panigali

Associação de terapias sistêmicas com a terapia fotodinâmica antimicrobiana na prevenção e controle das alterações reparacionais pós-exodônticas causadas pela administração em dose oncológica de medicação antirreabsortiva em ratas ovariectomizadas

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

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

Orientador: Prof. Associado Leonardo Perez Faverani

Coorientador: Prof. Associado Edilson Ervolino

**Araçatuba - SP
2025**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P192a Panigali, Olavo Alcalde.
Associação de terapias sistêmicas com a terapia fotodinâmica antimicrobiana na prevenção e controle das alterações reparacionais pós-exodônticas causadas pela administração em dose oncológica de medicação antirreabsortiva em ratas ovariectomizadas / Olavo Alcalde Panigali. – Araçatuba, 2025
47 f. : il. ; tab.

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

1. Osteonecrose 2. Vitamina E 3. Terapia com luz de baixa intensidade I. T.

Black D7
CDD 617.6

RESUMO

Panigali OA. Associação de terapias sistêmicas com a terapia fotodinâmica antimicrobiana na prevenção e controle das alterações reparacionais pós-exodônticas causadas pela administração em dose oncológica de medicação antirreabsortiva em ratas ovariectomizadas [dissertação]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia; 2025.

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (OMM) é uma condição debilitante cujo protocolo de prevenção/controle não é bem delimitado na literatura. Sendo assim, terapias sistêmicas como a Pentoxifilina e Tocoferol e a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) parecem apresentar grande potencial no reparo tecidual. O objetivo dessa pesquisa foi avaliar o efeito da Pentoxifilina e do Tocoferol quando aplicados em conjunto com a aPDT após exodontia na prevenção da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos em ratas ovariectomizadas. 49 ratas Wistar (12 meses) foram divididas em 7 grupos experimentais (n=7): VEI (controle positivo – NaCl 0,9%), ZOL (zoledronato 100 µg/kg a cada 3 dias por 7 semanas), ZOL+aPDT (zoledronato e azul de metileno 100µg/ml por 60s e subsequente aplicação de laser de iodo gálio arseneto luz visível = 660nm, 35 mW, 60s; 2,1J nos tempos 0, 2 e 4 dias pós-operatório), ZOL+PENTO (zoledronato e 50mg/kg/dia de Pentoxifilina via gavagem, uma vez por dia, por 28 dias), ZOL+TOCO (zoledronato e 80mg/kg/dia de Tocoferol via gavagem, uma vez por dia, por 28 dias), ZOL+PENTO+aPDT (zoledronato, pentoxifilina e terapia fotodinâmica) e ZOL+TOCO+aPDT (zoledronato, tocoferol e terapia fotodinâmica). A eutanásia ocorreu 28 dias após a exodontia. As análises incluíram microtomografia, histometria do alvéolo reparacional e do tecido gengival. A associação de aPDT com a administração de PENTO ou TOCO mostraram maior área de osso neoformado em comparação aos demais grupos que tiveram a terapia com ZOL (p<0,05). Todas as terapias testadas em associação ou não com aPDT apresentaram menor área de tecido ósseo não vital em comparação ao grupo ZOL (p<0,05). No tecido mole de recobrimento, a avaliação clínica mostrou que as terapias associadas apresentaram maior similaridade ao grupo controle com fechamento da ferida. Conclui-se que a associação das terapias local e sistêmica se apresenta como uma estratégia promissora para a prevenção da OMM, devido a potencialização do reparo ósseo e gengival.

Palavras-chave: osteonecrose, vitamina E, terapia com luz de baixa intensidade.

ABSTRACT

Panigali OA. Association of systemic therapies with antimicrobial photodynamic therapy in the prevention and control of post-exodontic reparative alterations caused by the administration of an oncological dose of antiresorptive medication in ovariectomized rats Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia; 2025.

Drug-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a debilitating condition for which a prevention and control protocol is not well-defined in the literature. Therefore, systemic therapies like Pentoxifylline and Tocopherol, along with antimicrobial photodynamic therapy (aPDT), appear to have great potential for tissue repair. This study aimed to evaluate the effect of Pentoxifylline and Tocopherol when applied in combination with aPDT after tooth extraction to prevent drug-related osteonecrosis of the jaw in ovariectomized rats. 49 Wistar rats (12 months old) were divided into 7 experimental groups (n=7): VEI (positive control – 0.9% NaCl), ZOL (zoledronate 100 µg/kg every 3 days for 7 weeks), ZOL+aPDT (zoledronate and methylene blue 100µg/ml for 60s with subsequent application of a visible light gallium arsenide iodide laser = 660nm, 35 mW, 60s; 2.1J at 0, 2, and 4 days post-op), ZOL+PENTO (zoledronate and 50mg/kg/day of Pentoxifylline via gavage, once a day, for 28 days), ZOL+TOCO (zoledronate and 80mg/kg/day of Tocopherol via gavage, once a day, for 28 days), ZOL+PENTO+aPDT (zoledronate, pentoxifylline, and photodynamic therapy), and ZOL+TOCO+aPDT (zoledronate, tocopherol, and photodynamic therapy). Euthanasia occurred 28 days after tooth extraction. The analyses included microtomography, histometry of the repair alveolus, and gingival tissue. The combination of aPDT with PENTO or TOCO showed a larger area of newly formed bone compared to the other groups that received ZOL therapy ($p<0.05$). All therapies tested, in combination or not with aPDT, showed a smaller area of non-vital bone tissue compared to the ZOL group ($p<0.05$). In the soft covering tissue, clinical evaluation showed that the combined therapies were more similar to the control group with wound closure. It is concluded that the association of local and systemic therapies is a promising strategy for preventing MRONJ, due to the potential for enhanced bone and gingival repair.

Keywords: osteonecrosis, vitamin E, low-intensity light therapy.

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1. Procedimento de exodontia do primeiro molar inferior esquerdo. (A) Luxação do dente. (B) Alvéolo logo após a extração. 15
- Fig. 2. Linha do tempo evidenciando a ordem cronológica dos principais eventos do desenho experimental em animais. 16
- Fig. 3. Imagens representativas do aspecto clínico do alvéolo pós-extração ao final do experimento de 7 semanas (49 dias). (A) Grupo VEI (B) Grupo ZOL (C) Grupo ZOL+aPDT (D) Grupo ZOL+PENTO (E) Grupo ZOL+TOCO (F) Grupo ZOL+PENTO+aPDT (G) Grupo ZOL+TOCO+aPDT. 22
- Fig. 4. Gráficos demonstrando a média e o desvio padrão dos parâmetros BV/TV, Pot(tot), Tb, Th, Tb. n e Tb.sp para os grupos VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT; ZOL+TOCO+aPDT. * representa diferença estatística em relação ao grupo VEI. † representa diferença estatística em relação ao grupo ZOL $p < 0,05$. 24
- Fig. 5. Prancha representativa dos resultados de histometria do tecido ósseo para quantificação de área de osso neoformado e área de osso não vital em magnitude de 40x 10A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para área de osso neoformado dos grupos VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT; ZOL+TOCO+aPDT. * representa diferença estatística em relação ao grupo ZOL. † representa diferença estatística em relação ao grupo VEI $p < 0,05\%$. 10B- Gráfico representando as médias e desvios padrão para área de osso não vital dos grupos VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT; ZOL+TOCO+aPDT. * representa diferença estatística em relação ao grupo VEI. † representa diferença estatística em relação ao grupo ZOL $p < 0,05$. 25
- Fig. 6. Fotomicrografias na magnitude de 40x representando os achados histológicos apresentados no gráfico. (A) Grupo VEI (B) Grupo ZOL (C) Grupo ZOL+aPDT (D) Grupo ZOL+PENTO (E) Grupo ZOL+TOCO (F) Grupo ZOL+PENTO+aPDT (G) Grupo ZOL+TOCO+aPDT. 26
- Fig. 7. Prancha representativa dos resultados de contagem de células inflamatórias do tecido ósseo em magnitude de 100x 5A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para contagem de células inflamatórias dos grupos VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT; ZOL+TOCO+aPDT. * representa diferença estatística em relação ao grupo VEI $p < 0,05\%$. 27
- Fig. 8. Fotomicrografias na magnitude de 100x representando os achados histológicos apresentados no gráfico. (A) Grupo VEI (B) Grupo ZOL (C) Grupo ZOL+aPDT (D) Grupo

ZOL+PENTO (E) Grupo ZOL+TOCO (F) Grupo ZOL+PENTO+aPDT (G) Grupo ZOL+TOCO+aPDT. 28

Fig. 9. Prancha dos gráficos de histometria do epitélio dos grupos VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT; ZOL+TOCO+aPDT em milímetros. 31

Fig. 10. Fotomicrografias na magnitude de 10x representando os achados histológicos apresentados no gráfico. (A) Grupo VEI (B) Grupo ZOL (C) Grupo ZOL+aPDT (D) Grupo ZOL+PENTO (E) Grupo ZOL+TOCO (F) Grupo ZOL+PENTO+aPDT (G) Grupo ZOL+TOCO+aPDT. 32

Fig. 11. Prancha representativa dos resultados de contagem de células inflamatórias do tecido gengival em magnitude de 40x 10A- Gráfico representando as médias e desvios padrão para contagem de células inflamatórias dos grupos VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT; ZOL+TOCO+aPDT. * representa diferença estatística em relação ao grupo VEI. † representa diferença estatística em relação ao grupo ZOL+PENTO $p < 0,05$. 33

Fig. 12. Fotomicrografias na magnitude de 40x representando os achados histológicos apresentados no gráfico. (A) Grupo VEI (B) Grupo ZOL (C) Grupo ZOL+aPDT (D) Grupo ZOL+PENTO (E) Grupo ZOL+TOCO (F) Grupo ZOL+PENTO+aPDT (G) Grupo ZOL+TOCO+aPDT. 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise clínica do local da extração dentária e locais adjacentes nos grupos VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT e ZOL+TOCO+aPDT ao final do experimento (7 semanas – 49 dias) 23

Tabela 2. Pontuações e distribuição dos espécimes de acordo com a análise histopatológica do nível de inflamação do tecido durante o processo de reparo pós-extração dentária em VEI; ZOL; ZOL+aPDT; ZOL+PENTO; ZOL+TOCO; ZOL+PENTO+aPDT; ZOL+TOCO+aPDT. 30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	11
3 MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 Desenho experimental	12
3.1.1 Animais	12
3.1.2 Ovariectomia Bilateral	13
3.1.3 Delineamento do Procedimento Cirúrgico para Exodontia	13
3.1.4 Pré operatório	14
3.1.5 Período de Indução da Osteonecrose	14
3.1.6 Exodontia	14
3.1.7 Pentoxifilina e Tocoferol	15
3.1.8 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT)	16
3.1.9 Eutanásia	16
3.2 Análises	17
3.2.1 Análise Clínica	17
3.2.2 Análises e Processamentos de Tecidos Moles	17
3.2.3 Análise Histológica e Histométrica	18
3.2.4 Microtomografia Computadorizada (MicroCT)	18
3.2.5 Análise e Processamento dos Tecidos Descalcificados	19
3.2.6 Análise Microscópica e Área Microscópica de Interesse (AMI)	19
3.2.7 Análise Histológica e Histométrica	20
3.2.8 Análise Estatística	20
4 RESULTADOS	22
4.1 Análise Clínica	22
4.2 Análises de Tecido Ósseo	23
4.2.1 Micro CT	23
4.2.2 Histometria (TONF e TONV)	255
4.2.3 Análise de Perfil Inflamatório do Tecido Ósseo (Contagem de Células Inflamatórias)	277
4.3 Análises de tecido gengival	28
4.3.1 Análise Histológica Qualitativa do Tecido Conjuntivo e Epitelial	28
4.3.2 Histometria do Tecido Epitelial	30
4.3.3 Análise de Perfil Inflamatório do Tecido Gengival (Contagem de Células Inflamatórias)	

	322
5 DISCUSSÃO	355
6 CONCLUSÃO	399
REFERÊNCIAS	40
ANEXOS	444

1 INTRODUÇÃO*

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (OMM) é uma condição extremamente debilitante na qual, após exposição do paciente a medicamentos anti-reabsortivos, há destruição progressiva dos ossos maxilares e mandibulares.¹ Tal condição foi descrita pela primeira vez em 2003, como casos de sequestros ósseos doloridos, em ambos ossos maxilares, que não respondiam a qualquer tipo de tratamento, cuja causa em comum foi rastreada como o uso de medicamentos quimioterápicos.²

Esses medicamentos são normalmente prescritos, além do tratamento oncológico, para tratamento de doenças reabsortivas ósseas, como a osteopenia e a osteoporose, mesmo que em doses menores. A maior parte desses medicamentos fazem parte da família dos bifosfonatos, poderosos inibidores de atividade osteoclástica, bem como o anticorpo monoclonal Anti-RANKL.³

A OMM é geralmente dividida em 5 estágios, cada um classificado conforme crescente envolvimento ósseo ou de sinais e sintomas clínicos. Porém, a definição atual da condição retrata que, para que esta esteja devidamente instalada, o osso exposto precisa estar presente por, no mínimo, 8 semanas.⁴ Assim, devido a este grande período de latência, devemos pensar cada vez mais na prevenção e não somente no tratamento da osteonecrose, proporcionando melhor qualidade de vida para os pacientes que possam chegar a adquiri-la. Ainda neste contexto, algumas forças tarefas, com ênfase em publicações europeias, têm sido bastante importantes no intuito de os profissionais fiquem atentos na avaliação precoce com avaliações tomográficas, tendo em vista a precocidade das alterações imaginológicas que podem acontecer, mesmo antes da exposição do osso necrótico.^{5,6}

Devido à idade avançada desses pacientes associada a outras importantes alterações sistêmicas, o tratamento cirúrgico com sequestrectomia e desbridamento pode muitas vezes ser contraindicado. Independente disso, o tecido ósseo e os tecidos moles de recobrimento requerem alguma terapia para as respostas reparacionais. Assim, algumas terapias vêm sendo propostas na literatura, dentre elas a associação medicamentosa da Pentoxifilina e Tocoferol vêm apresentando resultados impressionantes quanto à melhora reparacional. Alguns estudos relatam remissão total da lesão em mandíbula após 3 meses do início do tratamento, e mais de 50% de resposta objetiva após 6 meses do início da terapia com os medicamentos.⁷⁻⁹

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

A Pentoxifilina é um agente vasoativo que aumenta o fluxo sanguíneo ao reduzir sua viscosidade, aumentando assim a oxigenação tecidual periférica. Utilizada originalmente para o tratamento de doenças arteriais periféricas, como a isquemia cardíaca e a claudicação intermitente. No entanto, possui contraindicações para pacientes com função renal comprometida, pacientes com doenças coronarianas severas ou infartados, e pacientes com doença hepática.^{8,10}

Já o Tocoferol é um composto que faz parte do grupo da vitamina E, e age como um anti-oxidante, que protegem as membranas celulares da peroxidação lipídica. Também são conhecidos por reduzir a inflamação e fibrose tecidual.^{8,11} Assim, a combinação de ambos os medicamentos têm mostrado efeito sinérgicos positivos no tratamento da OMM.⁸ Entretanto a pentoxilina apresenta uma série de contraindicações que limita o seu uso, tais como em pacientes que fazem uso de anticoagulantes, sejam cardiopatas, hepatopatas, cardiopatas ou nefropatas.^{8,12} Ou mesmo que durante a sua administração nas primeiras doses se houver taquicardia, picos de hipertensão, ou até priapismo, em especial, em homens, o que contraindica a sua aplicação.¹² Essas características suscitam a busca por estratégias que possam potencializar o efeito dessas terapias quando uma dessas esteja contra-indicada, entretanto, o tocoferol, como uma vitamina, dificilmente isso irá acontecer.

Diante disso, um tratamento muito promissor é a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), uma terapia local, que consiste em aplicar luz visível em um comprimento de onda apropriado excitada por um fotossensibilizador, que é pré-absorvido seletivamente pelos agentes microbianos. Na presença de oxigênio, esse fotossensibilizador, o mais empregado, o azul de metileno, pode gerar altos níveis de espécies reativas de oxigênio, extremamente citotóxicas, eliminando células microbianas absorvidas no fotossensibilizador. Postula-se também que além de suas ações antimicrobianas, há os efeitos da fotobiomodulação, apresentando a modulação de resposta antiinflamatória, angiogênese, proliferação, migração e diferenciação celulares, que são eventos essenciais para o reparo tecidual.^{11,13,14}

Assim, tendo em vista os excelentes resultados encontrados de ambas as terapias aplicadas, é de suma importância avaliar o desempenho deste tratamento quando se aplica ambos os tratamentos de forma concomitante (sistêmica + local), para que seja possível compreender o fenômeno biológico envolvido e estabelecer um protocolo de tratamento para que, no futuro, possamos realizar possíveis testes clínicos em humanos.

6 CONCLUSÃO

Conforme o exposto, pode-se inferir que a associação das terapias local como o uso de terapia fotodinâmica e sistêmica por meio da administração tanto de pentoxifilina como de tocoferol são estratégias promissoras para a prevenção ou controle da OMM, que atingiram parâmetros similares ao fisiológico em ratas senescentes ovariectomizadas.

REFERÊNCIAS

1. J.J. Heifetz-Li, S. Abdelsamie, C.B. Campbell, S. Roth, A.F. Fielding, J.P. Mulligan, Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 128 (2019) 491-497.e2. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.08.004>.
2. R.E. Marx, Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 61 (2003) 1115-1117. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1).
3. K. Rupel, G. Ottaviani, M. Gobbo, L. Contardo, G. Tirelli, P. Vescovi, R. Di Lenarda, M. Biasotto, A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), *Oral Oncol.* 50 (2014) 1049-1057. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.016>.
4. D. Govaerts, F. Piccart, A. Ockerman, R. Coropciuc, C. Politis, R. Jacobs, Adjuvant therapies for MRONJ: a systematic review, *Bone* 141 (2020) 115676. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115676>.
5. M. Schiodt, S. Otto, S. Fedele, A. Bedogni, O. Nicolatou-Galitis, R. Guggenberger, B.B. Herlofson, O. Ristow, T. Kofod, Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw: current challenges, *Oral Dis.* 25 (2019) 1815-1821. <https://doi.org/10.1111/odi.13160>.
6. G. Campisi, R. Mauceri, F. Bertoldo, G. Bettini, M. Biasotto, G. Colella, U. Consolo, O. Di Fede, G. Favia, V. Fusco, M. Gabriele, A. Lo Casto, L. Lo Muzio, A. Marciandò, M. Mascitti, M. Meleti, M.D. Mignogna, G. Oteri, V. Panzarella, U. Romeo ... A. Bedogni, Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (2020) 5998. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165998>.
7. . Delfrate, T. Mroczek, L.E.A. Mecca, J.D. Andreis, D. Fernandes, L.C. Lipinski, M. Claudino, G.C.N. Franco, Effect of pentoxifylline and α -tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction, *Arch. Oral Biol.* 137 (2022) 105397. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105397>.

8. R.C. Cavalcante, G. Tomasetti, Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic literature review, *J. Craniomaxillofac. Surg.* 48 (2020) 1080-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.09.008>.
9. S. Delanian, J. L. Lefaix, Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate, *Br. J. Radiol.* 75 (2002) 467-469. <https://doi.org/10.1259/bjr.75.893.750467>.
10. J.I. Aguirre, E.J. Castillo, D.B. Kimmel, Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), *Bone.* 153 (2021) 116184. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116184>.
11. P. Annamaraju, P. Patel, K.M. Baradhi, Pentoxifylline, in: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559096/> (accessed 23 September 2025).
12. Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda., Pentoxifilina: comprimidos [bula de remédio], Manaus, 2020. Available from: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/1348828/pentoxifilina-comprimido-400-mg.htm>.
13. G.A.C. Momesso, C.A.A. Lemos, J.F. Santiago-Júnior, L.P. Faverani, E.P. Pellizzer, Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis, *Oral Maxillofac. Surg.* 24 (2020) 133-144. <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00831-0>.
14. E. Ervolino, C. Statkiewicz, L.F. Toro, J.M. Mello-Neto, T.P. Cavazana, J.P.M. Issa, R.C.M. Dornelles, J.M. Almeida, M.J.H. Nagata, R. Okamoto, C.A. Casatti, V. G. Garcia, L. H. Theodoro, Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate, *Bone* 120 (2019) 101-113. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.014>.
15. F.L. Li, C.B. Wu, H.J. Sun, Q. Zhou, Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 58 (2020) 256-267. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.12.001>.
16. P.G.B. Silva, R.A.L.P. Praxedes Neto, L.A. Lima, J.V.M. Lemos, M.I.Q. Rodrigues, A.P.N.N. Alves, T.S. Dantas, R.A. Lima, Photodynamic therapy and photobiomodulation therapy in zoledronic acid-induced osteonecrosis in rats, *Bone* 38 (2022) 102889. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102889>.

17. S. Reagan-Shaw, M. Nihal, N. Ahmad, Dose translation from animal to human studies revisited, *FASEB J.* 22 (2007) 659-661. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
18. J.W. Mackay, et al., Subchondral bone in osteoarthritis: association between MRI texture analysis and histomorphometry, *Osteoarthritis Cartil.* 25 (2017) 700-707. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.12.011>
19. A.A. Khan, et al., Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus, *J. Bone Miner. Res.* 30 (2014) 3-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
20. J. Vanpoecke, et al., Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: a systematic review, *J. Craniomaxillofac. Surg.* 48 (2020) 435-443. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.02.017>
21. N. Percie du Sert, V. Hurst, A. Ahluwalia, S. Alam, M.T. Avey, M. Baker, W.J. Browne, A. Clark, I.C. Cuthill, U. Dirnagl, M. Emerson, P. Garner, S.T. Holgate, D.W. Howells, N.A. Karp, S.E. Lazic, K. Lidster, C.J. MacCallum, M. Macleod, E.J. Pearl, ... H. Würbel, The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research, *PLoS Biol.* 18 (2020) e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>.
22. C. Statkiewicz, L.F. Toro, J.M. Mello-Neto, D.P. Sá, C.A. Casatti, J.P.M. Issa, L.T.A. Cintra, J.M. Almeida, M.J.H. Nagata, V.G. Garcia, L.H. Theodoro, E. Ervolino, Photomodulation multiple sessions as a promising preventive therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in rats, *J. Photochem. Photobiol. B.* 184 (2018) 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.004>.
23. L.F. Toro, J.M. Mello-Neto, F.F.V.D. Santos, L.C. Ferreira, C. Statkiewicz, L.T.Â. Cintra, J.P.M. Issa, R.C.M. Dornelles, J.M. Almeida, M.J.H. Nagata, V.G. Garcia, L.H. Theodoro, C.A. Casatti, E. Ervolino, Application of autologous platelet-rich plasma on tooth extraction site prevents occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaws in rats, *Sci. Rep.* 9 (2019) 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37063-y>.
24. T. Aghaloo, R. Hazboun, S. Tetradis, Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws, *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 27 (2015) 489-496. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>.

25. C. Cooper, S.L. Ferrari, IOF compendium of osteoporosis, second ed., International Osteoporosis Foundation, Nyon, 2019.
26. M. Song, A. Alshaikh, T. Kim, S. Kim, M. Dang, S. Mehrazarin, K.H. Shin, M. Kang, N.H. Park, R.H. Kim, Preexisting periapical inflammatory condition exacerbates tooth extraction-induced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw lesions in mice, *J. Endod.* 42 (2016) 1641-1646. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.07.020>.
27. V. Thumbigere-Math, B.S. Michalowicz, J.S. Hodges, M.L. Tsai, K.K. Swenson, L. Rockwell, R. Gopalakrishnan, Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, *J. Periodontol.* 85 (2014) 226-233. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130017>.
28. F. Erdemci, Y. Gunaydin, M. Sencimen, I. Bassorgun, M. Ozler, S. Oter, A. Gulses, A. Gunal, S. Sezgin, G.R. Bayar, N. Dogan, I.K. Gider, Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 43 (2014) 777-783. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.007>.
29. B. Kan, M. Sencimen, G.R. Bayar, P. Korkusuz, A.T. Coskun, A. Korkmaz, E. Bahador, T. Zerener, Histomorphometric and microtomographic evaluation of the effects of hyperbaric oxygen and systemic ozone, used alone and in combination, on calvarial defect healing in rats, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 73 (2015) 1231.e1-1231.e10. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.02.018>.
30. G. Ramalho-Ferreira, L.P. Faverani, G.A. Grossi-Oliveira, T. Okamoto, R. Okamoto, Alveolar bone dynamics in osteoporotic rats treated with raloxifene or alendronate: confocal microscopy analysis, *J. Biomed. Opt.* 20 (2015) 038003. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.3.038003>.
31. F. Frutuoso, F. Freitas, M. Vilares, H. Francisco, D. Marques, J. Caramês, A. Moreira, Medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review of case reports and case series, *Diseases.* 12 (2024) 205. <https://doi.org/10.3390/diseases12090205>.