



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

VANESSA COSTA DE SOUSA

**EFEITO DOS GÉIS DE ATORVASTATINA E DO POLISSACARÍDEO DO
AGARICUS BLAZEI SOBRE OS ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS DO
TECIDO ÓSSEO DE RATAS SUBMETIDAS A OSTEONECROSE DE
MAXILARES INDUZIDA POR ÁCIDO ZOLEDRÔNICO**

FORTALEZA

2023

VANESSA COSTA DE SOUSA

**EFEITO DOS GÉIS DE ATORVASTATINA OU DO POLISSACARÍDEO DO
AGARICUS BLAZEI SOBRE OS ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS DO
TECIDO ÓSSEO DE RATAS SUBMETIDAS A OSTEONECROSE DE
MAXILARES INDUZIDA POR ÁCIDO ZOLEDRÔNICO.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutora em Ciências Morfofuncionais.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Paula Goes Pinheiro Dutra.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S698e Sousa, Vanessa Costa de.

Efeito dos Géis de Atorvastatina e do Polissacarídeo do *Agaricus Blazei* sobre os Aspectos Morfofuncionais do Tecido Ósseo de Ratas submetidas a Osteonecrose de Maxilares induzida por Ácido Zoledrônico / Vanessa Costa de Sousa. – 2023.
128 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Paula Goes Pinheiro Dutra.

1. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos. 2. Difosfonatos .
3. Atorvastatina. 4. beta-Glucanas. I. Título.

CDD 611

VANESSA COSTA DE SOUSA

**EFEITO DOS GÉIS DE ATORVASTATINA E DO POLISSACARÍDEO DO
AGARICUS BLAZEI SOBRE OS ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS DO
TECIDO ÓSSEO DE RATAS SUBMETIDAS A OSTEONECROSE DE
MAXILARES INDUZIDA POR ÁCIDO ZOLEDRÔNICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Morfofuncionais. Área de Concentração: Morfofisiologia óssea e articular.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Paula Goes Pinheiro Dutra

Aprovada em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Profa. Dra Paula Goes Pinheiro Dutra (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Hellíada Vasconcelos Chaves (Membro Externo ao Programa)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fabricio Bitu Sousa (Membro Externo ao Programa)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fabio Wildson Gurgel da Costa (Membro Externo ao Programa)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fátima Regina Nunes de Sousa (Membro Externo)
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Dedico sobretudo a Deus, fonte de inspiração, fé, sabedoria e força, por ter permitido a realização de projeto que estava a tempos no meu coração. Aos meus pais, pela vida e minha filha Verena, minha Luz, meu Amor.

AGRADECIMENTOS

A **Deus** por permitir tudo isso na minha vida, com todas as batalhas enfrentadas ao longo dessa árdua caminhada, permitindo a vivência de grandes aprendizados na vida e pela conclusão deste trabalho. Sempre presente e guiando minha vida para o que há de melhor. Sem a Sua graça não teria sido possível

Aos **meus pais, João Vionê e Vanuzia**, por sempre me motivarem a seguir em frente. Pela sabedoria em me educar, pelo amor e carinho para me proteger e me ensinar, por terem investido e acreditado na educação e me incentivado a trilhar os caminhos do conhecimento. Obrigada por me ensinar a não desistir dos meus sonhos, por acreditar em mim e por compartilhar de muitas das minhas angústias, alegrias e conquistas. Obrigada pelo amor sempre presente.

Ao **meu irmão, Vionê**, pelo apoio nos momentos difíceis e pela alegria partilhada nas conquistas, obrigada pelo apoio em todas as fases da vida.

A **minha filha, Verena Liz**, fonte de toda minha força, minha fortaleza, meu amor infinito, LUZ que me guia e me faz querer ser uma pessoa sempre melhor a cada dia. Está sendo um aprendizado ter você nessa jornada, você me faz melhor, maior e mais feliz.

A **minha orientadora, Profa. Paula Goes**, sou muito grata por ter compartilhado esses 8 anos com você, o tempo voa, você foi inspiração não só científica, mas pessoal, de uma mulher forte, dedicada e vencedora. Obrigada desde sua disponibilidade em orientar lá no Mestrado e ter acreditado e seguido nesse projeto, obrigada por ter me incentivado tendo ajudado desde o pensamento do projeto até a discussão do trabalho, pela sua dedicação a pesquisa, pelo seu incentivo e confiança desde o princípio. Pelo exemplo de professora e pesquisadora, pela oportunidade, paciência e confiança. Meu muito obrigada pela sua orientação e exemplo de retidão. Obrigada pelos incentivos, por acreditar e estimular a busca pelos nossos objetivos, você será uma referência de professora.

Às **Professoras Delane Gondim, Karuza Alves e Renata Leitão**, pelo grande apoio oferecido durante essa etapa de pesquisa e pelas preciosas

contribuições que foram dadas a esse trabalho. Meus agradecimentos pela permanente solicitude em todas as fases do projeto, bem como pelo cuidado, carinho e ricas sugestões a esse trabalho.

Aos meus **professores** do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, muito obrigada pelos ensinamentos transmitidos nesses anos.

Sou profundamente grata as amigas **Fátima Regina e Raquel Felipe** pela indescritível solidariedade e afeto inigualável, que se traduziram sempre em pronta disposição em ajudar, estimulando sempre a busca por novas fontes de conhecimento e pela valiosa e constante parceria. Vocês são exemplos para mim, mulheres fortes, dedicadas e vencedoras. Grata pelo incentivo nas horas difíceis, pela atenção e dedicação, sem vocês essa jornada teria sido bem mais árdua. Hoje tenho AMIGAS para vida!

Aos **Amigos e Colegas** do Laboratório NEMPI (Núcleo de Estudos e Processamento de Imagens), em especial **Josy, Gisele, Anderson**, sempre dispostos a ajudar nos momentos difíceis, pela parceria diária e divisão das angústias da jornada de mestranda-doutoranda. Josy você inspira, pela sua dedicação, atenção e solidariedade em dividir conhecimento com todos nós.

Ao nosso grupo de estudos **NepDio**, que motivava sempre o compartilhamento do conhecimento, explorando novidades científicas e estimulando o saber de pesquisador e pelo entusiasmo à busca de conhecimento.

Aos alunos de iniciação científica **Romero, Sislana, Jennifer** pela convivência agradável, pela ajuda fundamental para o desenvolvimento do projeto e pelo apoio diário nas empreitadas dos experimentos. Meu Muito Obrigada! Sem vocês não seria possível.

Aos servidores técnicos do laboratório NEMPI, **Júnior, Flávia e Ludmilla**, pelos serviços prestados com destreza e competência.

A sempre solicita Secretária do PCMF, **Laísa** (Lalá) sempre disponível e pronta a suprir nossas demandas e tirando dos apuros burocráticos. MUITÍSSIMO obrigada por toda ajuda e cooperação nesses anos.

Ao **NEMPI** (Núcleo de Estudo em Microscopia e Processamento de Imagens) pelo apoio físico-estrutural para o desenvolvimento desse estudo

Ao **PPGO - UFC** (Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFC) pela presteza em utilizar os laboratórios de pesquisa.

A técnica do laboratório do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, **Karina** pela acessibilidade e disponibilidade dos equipamentos.

Ao **LACT** (Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas) da Universidade Federal do Ceará pelo suporte técnico nas análises bioquímicas, na pessoa do técnico Duaran e profa. Coordenadora Renata Alves.

Ao **LPVC** (Laboratório de Patologia Clínica Veterinária) da Universidade Estadual do Ceará, na pessoa do Wesley Lyeverton Correia Ribeiro – Médico Veterinário do Biotério Setorial do Porangabuçu que fez a parceria para análises hematológicas.

Ao **Biotério Setorial do Porangabuçu** “Prof. Eduardo Torres”, em especial o corpo técnico pelo apoio e parcerias na experimentação animal. Em especial Wesley (Médico Veterinário), Augusto (Técnico de Laboratório) e ao Maurício (Médico Veterinário da FAMED).

A professora **Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro**, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica – Universidade Federal do Ceará (UFC) e ao aluno de mestrado **George Silva** por acreditar no nosso projeto e pelo apoio a pesquisa com a doação de todos os géis utilizados na pesquisa e colaboração com o trabalho.

As professoras, **Renata Leitão e Raquel Felipe**, participantes da banca examinadora de qualificação, pelas valiosas contribuições, direcionaram os caminhos na reta final desta pesquisa e para finalizar minha Tese.

Aos professores que gentilmente aceitaram compor a Banca Examinadora de defesa: **Hellíada Chaves, Fátima Regina Sousa, Fabrício Bitu e Fabio Wildson Costa** obrigada pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões e por prestigiarem meu trabalho.

A **Universidade Federal do Ceará (UFC)** por viabilizar a conclusão desse importante momento. São anos construindo uma relação de pesquisa, amor e respeito pela universidade e por tudo que a UFC alcança, desde a graduação até aqui.

Ao **Instituto Federal do Ceará (IFCE)**, por intermédio do seu Magnífico Reitor **prof. Dr. José Wally Mendonça Menezes**, ao diretor do **Campus Fortaleza prof. José Eduardo Sousa Bastos** e a **Dra. Patrícia de Barros Teles** coordenadora **do Serviço de Saúde (CSSaúde)** pelo apoio a concretização deste trabalho com a flexibilização da jornada de trabalho durante esses intensos anos de estudo e concessão do afastamento das minhas atividades como odontóloga para escrita da tese e finalização dessa jornada.

A **CRISTÁLIA**, produtos químicos farmacêuticos LTDA., pelo apoio a pesquisa e por acreditar no nosso projeto, com a doação de ampolas de Ácido Zoledrônico, muito obrigada pelo apoio a pesquisa no Brasil.

Aos **cidadãos brasileiros** que por meio dos seus impostos possibilitam formação profissional em instituições PÚBLICAS de QUALIDADE.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão deste trabalho, incentivando e garantindo que me mantivesse firme nessa jornada.

Muito Obrigada!

*“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[...]
Confie em si mesmo
Quem acredita sempre alcança!”*

Renato Russo (Mais Uma Vez)

RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos antirreabsortivos utilizados no tratamento de diversas desordens ósseas, dentre elas destacam – se a osteoporose grave, doença óssea metastática, mieloma múltiplos e doença de Paget, pois agem reduzindo a função de osteoclastos levando a consequente apoptose. Apesar de seus efeitos benéficos no tratamento de doenças reabsortivas os BFs tem sido associado a efeitos adversos importantes, com destaque para a osteonecrose de maxilares induzida por bisfosfonatos (OMB). Os mecanismos biológicos que explicam a patogênese da OMB ainda não estão bem esclarecidos. Sabe-se que a redução na função de osteoclastos contribui para a OMB, mas estudos sugerem a participação de osteoblastos, osteócitos e vasos sanguíneos e inflamação também podem ter papel importante no desenvolvimento da OMB. Nesse contexto, agentes farmacológicos que visem estimular o metabolismo ósseo e simultaneamente induzir angiogênese e modular o processo inflamatório parecem ser interessantes alvos terapêuticos a serem explorados a fim de prevenir ou atenuar a OMB. Dentre eles, podemos destacar a Atorvastatina (ATV) e o polissacarídeo do *Agaricus blazei* (PAb) devido suas propriedades anabólicas óssea, angiogênicas, anti-inflamatórias, antimicrobianas e cicatrizantes em diferentes tecidos. Assim, os objetivos deste estudo foram: 1) fazer uma revisão sistemática sobre o efeito tópico da ATV no osso alveolar de indivíduos com perda óssea inflamatória alveolar; 2) investigar o efeito antirreabsortivo, anti-inflamatório e proangiogênico do gel de ATV no tecido ósseo de ratas submetidas à OMB induzida por Ácido Zoledrônico (AZ); 3) investigar o efeito do gel do PAb na remodelação óssea de ratas submetidas a OMB induzida por AZ. Para o objetivo 1, dois revisores, a partir de 9 bases de dados, selecionaram 10 ensaios clínicos controlados e randomizados sobre o efeito local do gel de ATV na perda óssea alveolar inflamatória. O gel de ATV reduziu a perda óssea alveolar e modulou o processo inflamatório contribuindo para a homeostasia óssea, melhorando os parâmetros clínicos periodontais. Assim, podemos concluir que o uso local de ATV protegeu o tecido ósseo e, portanto, este tipo de administração pode ser usada para ajudar na prevenção e tratamento de reabsorções ósseas inflamatórias. Para o objetivos 2 e 3, ratas *wistar* fêmeas foram divididas inicialmente nos seguintes grupos experimentais: Controle (**Controle**) que recebeu 0,1 mg/kg de Solução Salina 0,9% (i.p.), 3 x/sem durante 9 sem, e na oitava semana (D49) após a exodontia do 1º molar superior esquerdo recebeu gel placebo; **AZ** que recebeu 0,1 mg/kg AZ (i.p.), 3 x/sem durante 9 sem., e na oitava semana (D49) após a exodontia recebeu gel placebo; **ATV gel** que recebeu 0,1 mg/kg AZ (i.p.), 3 x/sem durante 9 sem, e na oitava semana (D49) após a exodontia recebeu gel de ATV a 1,2% (Objetivo 2); **PAb gel** recebeu 0,1 mg/kg AZ (i.p.), 3 x/sem durante 9 sem, e na oitava semana (D49) após a exodontia recebeu gel de PAb a 1% (Objetivo 3). Na oitava semana (dia 49), todos os animais tiveram os primeiros molares

superiores esquerdos extraídos, e os géis aplicados uma única vez dentro do alvéolo de acordo com o grupo experimental. Na terceira semana após a exodontia (dia 77), todos os animais foram eutanasiados, e as maxilas coletadas para análises macroscópica, histológica, radiográfica, biomecânica e molecular. Amostras de sangue foram coletadas para dosagens hematológicas e bioquímicas. Por ocasião da eutanásia, foram coletados fígado e rins. Observou-se que géis de ATV ou PAb revertam os achados, macroscópicos e microscópicos observados nos grupos que submetidos ao modelo de OMB. Os géis de ATV ou PAb estimularam a remodelação óssea, com aumento no número e função de osteoblastos. Observou-se um aumento de colágeno tipo I nos animais tratados com os géis de ATV ou PAb comparado ao grupo AZ, associado à melhora na força e resistência do osso alveolar. O gel de ATV modulou a inflamação e aumentou o número de vasos sanguíneos no osso alveolar. O gel de PAb estimulou a remodelação óssea ativando a via de sinalização Wnt. Não foi observada qualquer alteração sistêmica em rins e fígado nos animais tratados com o gel de ATV. Desta forma, podemos concluir que o tratamento tópico com géis de ATV ou PAb atenuou a OMB e podem ser uma ferramenta farmacológica interessante para o tratamento da desta condição.

Palavras-chave: Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos. Difosfonatos. Atorvastatina. beta-Glucanas.

ABSTRACT

Bisphosphonates (PBs) are antiresorptive drugs used on the treatment of severe osteoporosis and bone cancer, because they act reducing osteoclast function leading to apoptosis. Despite its beneficial effects on bone-resorptive diseases. PBs have been associated to important side effects, highlighting bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). The biological mechanisms underlying BRONJ are yet to be clarified. However, it is known that the reduction on osteoblast, osteocyte and blood vessels and inflammation can also play an important role on BRONJ onset. In this context, pharmacological agents that aim to stimulate bone metabolism and simultaneously induce angiogenesis, and modulate the inflammatory process seem to be interesting therapeutic targets to be explored in order to prevent or mitigate BRONJ. Among them, we can highlight Atorvastatin (ATV) and the polysaccharide derived from *Agaricus blazei* (PAb) due to its bone anabolic, angiogenic, anti-inflammatory antimicrobial and healing properties in different tissues. Thus, the aims of this study were: 1) to perform a systematic review about the topic effect of ATV on alveolar bone in individuals with alveolar inflammatory bone loss; 2) to investigate the antiresorptive, anti-inflammatory and proangiogenic effects of ATV gel on bone tissue of rats submitted to BRONJ by Zoledronic Acid (ZA); to investigate the effect of PAb gel on bone remodeling in rats submitted to BRONJ induced by ZA. For aim 1, 2 reviewers, using 9 data bank, selected 10 randomized clinical trials about the local effect of ATV gel on alveolar inflammatory bone loss. ATV gel reduced alveolar bone loss and modulated the inflammatory process contributing to bone homeostasis, improving clinical periodontal parameters. Therefore, we can conclude that the use of local ATV protected bone tissue and this type of administration can be useful in order to prevent and treat inflammatory bone loss. For aims 2 and 3, wistar rats were divided in experimental groups: Control (**Control**) receiving 0.1 mg/kg of 0.9% saline solution (i.p.), 3 x/swk for 9 wk, after tooth extraction on the 8th wk (D49) received placebo gel; **ZA** receiving 0.1 mg/kg of ZA (i.p.), 3 x/wk for 9wk., after tooth extraction on the 8th wk received placebo gel; **ATV gel** received 0.1 mg/kg AZ (i.p.), 3 x/swk for 9 wk, after tooth extraction on the 8th wk (D49) received 1.2% ATV gel (Aim 2); **PAb gel** receiving 0.1 mg/kg of ZA (i.p.), 3 x/wk for 9wk., after tooth extraction on the 8th wk received 1.0% PAb gel (Aim 3). On the 8th week all animals were submitted to the extraction of the 1st upper left molar and the gels were administered, in a single time, inside the dental alveolus, according to the experimental group. On the 3rd wk after exodontia (D77), all animals were euthanized, and maxilla collected for macroscopic, histological, radiographic, biomechanical and molecular analysis. Blood samples were collected for hematological, and biochemical dosages. Liver and kidneys were collected as well. ATV or PAb gels reversed the findings seen in the group of animals submitted to BRONJ. Both gels stimulated bone remodeling, with increase on the number and function of osteoblasts. It was

observed an increase on type I collagen in the animals treated with ATV or PAb gels compared to ZA group, which was associated to improvement on alveolar bone strength and resistance. ATV gel modulated inflammation and increased the number of blood vessels on alveolar bone. PAb gel stimulated bone remodeling through activation Wnt signaling. None systemic alteration was observed in either kidneys or liver after ATV gel treatment. In this way, we can conclude that the topical treatment with ATV or PAb gels mitigated BRONJ and may be an useful pharmacological tool for the treatment of this condition .

Keywords: Osteonecrosis of the Dental Arch Associated with Diphosphonates. Disphosphonates. Atorvastatin. beta-glucans.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1. Organização, função e composição do tecido ósseo	19
2.2 O papel da via <i>WNT/beta</i> -catenina na Fisiopatologia do Tecido Ósseo.....	21
2.3 Bisfosfonatos.....	23
2.4 Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos	25
2.5 Atorvastatina	27
2.6 Polissacarídeo beta - glucano do <i>Agaricus Blazei Murri</i>	28
3 JUSTIFICATIVA	31
4 OBJETIVOS	33
4.1 Objetivo geral	33
4.2 Objetivos específicos.....	33
5 CAPÍTULOS	35
5.1 Capítulo 1.....	37
5.2 Capítulo 2.	65
5.3 Capítulo 3.....	90
6. CONCLUSÃO GERAL	109
REFERÊNCIAS	111
ANEXOS	123

Referências

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGHALOO, T. L., et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 8, p. 1871-1882, 2011.
2. AGRAWAL, A. et al., Chondroid syringoma, **Singapore Med J**, v. 49, p 33 – 34, 2008.
3. AGUIRRE, J. I. et al. Biologic and pathologic aspects of osteocytes in the setting of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Bone**, 153, 116168, 2021.
4. ALEXANDRE, J. T. M., et al. Anti-inflammatory and antiresorptive effects of *Calendula officinalis* on inflammatory bone loss in rats. **Clinical oral investigations**, 22(6), 2175–2185, 2018.
5. BARBA-RECREO, P. et al. Zoledronic acid - Related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 42, n. 6, p. 744-750, 2014.
6. BASSO, F.G. et al. Zoledronic acid inhibits human osteoblast activities. **Gerontology**. v.59, n.6, p.541-534, out.2013.
7. BENFORD, H. L., et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. **Bone**, v.28, n. 5, p. 465-73, 2001.
8. BIEDRON, R., et al. *Agaricus blazei* Murill - immunomodulatory properties and health benefits. **Functional Foods in Health and Disease**, 2(11):428-447, 2012
9. BOISSY, A. Assessment of positive emotions in animals to improve their welfare, **Physiology & Behavior**, Volume 92, Issue 3,2007, Pages 375-397.
10. BONEWALD, L.F; JONNISON, M.L. Osteocytes mechanosensing and WNT signaling. **Bone**, v.42, n.4, p.606-15, 2008.
11. BOY, Henry Ivanz A. et al. Recommended medicinal plants as source of natural products: a review. **Digital Chinese Medicine**, v. 1, n. 2, p. 131-142, 2018.
12. BRUCKERT, Eric et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. **Cardiovascular drugs and therapy**, v. 19, p. 403-414, 2005.
13. CAMPELO, M. D. S., et al. *Agaricus blazei* Murill extract-loaded in alginate/poly(vinyl alcohol) films prepared by Ca²⁺ cross-linking for wound healing applications. **Journal of biomedical materials research**. Part B, Applied biomaterials, 111(5), 1035–1047, 2023.

14. CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.3, n. 3, p. 131–139, 2008.
15. COSTA, A. C. F., et al. Anti-inflammatory and Hepatoprotective Effects of Quercetin in an Experimental Model of Rheumatoid Arthritis. **Inflammation**, 44(5), 2033–2043, 2021.
16. COSTA-SCHARPLATZ M. et al. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. **Clin. Ther.**, v. 30, n. 7, p. 1345-1357, 2008.
17. DA SILVA CAMPELO, M., et al. Polysaccharides and extracts from *Agaricus brasiliensis* Murill - A comprehensive review. **International journal of biological macromolecules**, 183, 1697–1714, 2021.
18. DATTA, H. K., et al. The cell biology of bone metabolism, **Journal of Clinical Pathology**, v. 61, n. 5, p. 577–587, 2008.
19. DE SOUSA FERREIRA, VC. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis induced change in alveolar bone architecture in rats with participation of Wnt signaling. **Clin Oral Investig**. 2021;25(2):673–82.
20. DE SOUSA, V. C., et al. Atorvastatin reduces zoledronic acid-induced osteonecrosis of the jaws of rats. **Bone**, 164, 116523, 2022.
21. DE VASCONCELOS, R. F. et al. Milk kefir therapy improves the skeletal response to resistance exercise in rats submitted to glucocorticoid-induced osteoporosis. **Experimental gerontology**, 167, 111921. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111921>
22. DEL CONTE, A.; et al. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw 32 Months After Interruption of Zoledronate in a Patient 94 With Multiple Myeloma. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 68, n. 5, p. 1179-1182, 2010.
23. DOGGRELL, S. Good clinical endpoints with denosumab in osteoporosis and cancer. **Expert opinion on pharmacotherapy**. 10. 2939-43. 10.1517/14656560903365197, 2009.
24. DUNCAN, B. B, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista De Saúde Pública**, 46, 126–134, 2012.
25. DUTRA, C. S. **Investigação da participação da via WNT no reparo ósseo em camundongos e a influência da Diabetes Mellitus tipo 1 no reparo e remodelação óssea**. 2021. 63 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.
26. ENDO, A., et al. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. **Eur J Biochem**, v. 77, n. 1, pp. 3136, jul. 2017.

27. FALONI, Ana Paula de Souza. Morte celular de osteoclastos do osso alveolar de ratas tratadas com estrógeno. 2006. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.
28. FESSEL, Jeffrey. There are many potential medical therapies for atraumatic osteonecrosis. **Rheumatology**, v. 52, n. 2, p. 235-241, 2013.
29. FIELD, R.A. Ash and calcium as measures of bone in meat and bone mixtures. **Meat Science**, v. 55, n.3, p. 255-264, 2000.
30. FLEISH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews**, v.19, p. 80-100,1998.
31. FLORENCIO-SILVA, R. et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. **BioMed Research Internacional**, v. 2015, n.01, p.1-17, 2015.
32. FOURNIER, Pierrick et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. **Cancer research**, v. 62, n. 22, p. 6538-6544, 2002.
33. FUNCHAL E, NETO LB. Fatores fisioterápicos que podem atuar profilaticamente na osteoporose dos bancários. **Rev Fisioter** 1991; IV (1): 81-6.
34. GAUR, T., et al. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 39, p. 33132–33140, 2005.
35. GEORGE, E. L., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. **Bone reports**, 8, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.003>, 2018.
36. GILES, R. H., et al. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. **Biochimica et biophysica acta**, 1653(1), 1–24, 2003.
37. GOES, P. et al. Anti-inflammatory and Anti-resorptive Effects of Atorvastatin on Alveolar Bone Loss in Wistar Rats. **Brazilian Dental Journal**, v. 27, n. 3, p. 267-272, 2016.
38. GOES, P. et al. Low-dose combination of alendronate and atorvastatin reduces ligature-induced alveolar bone loss in rats. **Journal of Periodontal Research**, v. 49, n. 1, p. 45-54, 2014.
39. GOES, P., et al. Effect of Atorvastatin in radiographic density on alveolar bone loss in wistar rats. **Brazilian dental journal**, 21(3), 193–198, 2010.
40. GOES, P., et al. Loss of Dkk-1 in Osteocytes Mitigates Alveolar Bone Loss in Mice With Periodontitis. **Frontiers in immunology**, 10, 2924, 2019.
41. GONG, Cheng et al. Discovery of intrinsic ferromagnetism in two-

dimensional van der Waals crystals. **Nature**, v. 546, n. 7657, p. 265-269, 2017.

42. HANLEY, G. P. et al. A component analysis of "stereotypy as reinforcement" for alternative behavior. **Journal of applied behavior analysis**, 33(3), 285–297, 2000.

43. HARVEY, H. A.; CREAM, L. V. R. Biology of bone metastases: causes and consequence. **Clinical Breast Cancer**, v. 7, suppl 1, s7-s13, 2007.

44. HETLAND, G., et al. Antitumor, Anti-Inflammatory and Antiallergic Effects of Agaricus blazei Mushroom Extract and the Related Medicinal Basidiomycetes Mushrooms, Hericium erinaceus and Grifolafrondosa: A Review of Preclinical and Clinical Studies. **Nutrients**, 12(5), 1339., 2020.

45. HIKITA, H., MIYAZAWA, K., TABUCHI, M., KIMURA, M., GOTO, S. Bisphosphonate administration prior to tooth extraction delays initial healing of the extraction socket in rats. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 27, n. 6, p. 663-672, 2009.

46. HIRAGA, T. et al. Administration of the Bisphosphonate Zoledronic Acid During Tooth Development Inhibits Tooth Eruption and Formation and Induces Dental Abnormalities in Rats. **Calcified Tissue International**, v. 86, 502–510, 2010.

47. HOWIE, Bryan et al. High-throughput pairing of T cell receptor α and β sequences. **Science translational medicine**, v. 7, n. 301, p. 301ra131-301ra131, 2015.

48. HUJA, D.; MÉSZÁROS, A.; ŘÍPA, J. A comparison of the gamma-ray bursts detected by BATSE and Swift. **Astronomy & Astrophysics**, v. 504, n. 1, p. 67-71, 2009.

49. HUJA, Sarandeep S. et al. Effects of short-term zoledronic acid treatment on bone remodeling and healing at surgical sites in the maxilla and mandible of aged dogs. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 69, n. 2, p. 418-427, 2011.

50. IKEBE, T. Pathophysiology of BRONJ: drug-related osteoclastic disease of the jaw. **Oral Sci Int**, v.10, n.01, p.1-8, 2013.

51. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Documentação do Censo 2021**. Rio de Janeiro: IBGE, 2021.

52. JOBKE, B., et al. Bisphosphonate-osteoclasts: changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. **Bone**, 59, 37–43, 2014.

53. JOENG, K. S., et al. Osteocyte-specific WNT1 regulates osteoblast function during bone homeostasis. **The Journal of Clinical Investigation**, v.127, n.7, p. 2678–2688, 2017.

54. JUNG, A., BISZA, S., FLEISCH, H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. **Calcified Tissue Research**, v.11, n. 4, p.269-80, 1973
55. KANDA, R. Steroid Estrogens Profiles along River Stretches Arising from Sewage Treatment Works Discharges. **Environ. Sci. Technol.**, 37, 1744-1750, 2003.
56. KAPUR, N. K., & MUSUNURU, K. (2008). Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. **Vascular health and risk management**, 4(2), 341–353. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s1653>.
57. KARSENTY, Gerard; KRONENBERG, Henry M.; SETTEMBRE, Carmine. Genetic control of bone formation. **Annual Review of Cell and Developmental**, v. 25, p. 629-648, 2009.
58. KELES, G.C., et al. Determination of systemically & locally induced periodontal defects in rats. **Indian J Med Res**, v. 121, n.01, p.176-184, 2005.
59. KIERSZENBAUM, B. L.; TRES, L. L. **Histologia e Biologia Celular: uma introdução à patologia**. 3^o Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 720p.
60. KIKUIRI, T., et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, 25(7), 1668–1679, 2010.
61. KIM H. Y. Review and Update of the Risk Factors and Prevention of Antiresorptive-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Endocrinology and metabolism** (Seoul, Korea), 36(5), 917–927, 2021.
62. KIM, Y. S., et al. Effects of Polycan, a β -glucan, on experimental periodontitis and alveolar bone loss in Sprague-Dawley rats. **Journal of periodontal research**, 47(6), 800–810, 2012.
63. KOBAYASHI, Y. et al. Regulation of bone metabolism by Wnt signals. **J Biochem.**, v. 159, n. 4, p.387-392, 2016.
64. KRONMMAN L. et al. Statins therapy. Not Just used to lower cholesterol? **Crit. Care Nurs. Q.**, v. 30, n. 2, p. 154-160, 2007.
65. KUIPER, J. W. P. et al. Zoledronate and pamidronate depress neutrophil functions and survival in mice. **British Journal of Pharmacology**, v. 165, n.2, p. 532–539, 2012.
66. LANDESBURG, R., et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **J Oral Maxillofac Surg**, v.66, n.1, p.839-847, 2011.
67. LESCLOUS, P., NAJM, S. A., CARREL, J. P., BAROUKH, B., LOMBARDI, T., WILLI, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? **Bone**, v. 45, n. 5, p. 843- 852, 2009.

68. LI, Faqi; CHONG, Zhao Zhong; MAIESE, Kenneth. Vital elements of the Wnt-Frizzled signaling pathway in the nervous system. **Current neurovascular research**, v. 2, n. 4, p. 331-340, 2005.
69. LI, X. L., et al. Atorvastatin-modified dendritic cells in vitro ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis by up-regulated Treg cells and shifted Th1/Th17 to Th2 cytokines. **Molecular and cellular neurosciences**, 56, 85–95, 2013.
70. LIMA, M.R., et al. The Effect of Calendula officinalis on Oxidative Stress and Bone Loss in Experimental Periodontitis. **Front. Physiol.**, v.8, n.440, p. 1-9, 2017.
71. MACDONALD, B. T., et al. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. **Developmental cell**, 17(1), 9–26, 2009.
72. MAEDA T. et al. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. **Endocrinology**, v. 144, n. 2, p. 681-692, 2003.
73. MAEDA, K., et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. **International journal of molecular sciences**, 20(22), 5525, 2019
74. MANZANO-MORENO, F. J., et al. Bisphosphonate Modulation of the Gene Expression of Different Markers Involved in Osteoblast Physiology: Possible Implications in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **International journal of medical sciences**, 15(4), 359–367, 2018.
75. MANZANO-MORENO, F. J., et al. High doses of bisphosphonates reduce osteoblast-like cell proliferation by arresting the cell cycle and inducing apoptosis. **Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery**: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 43(3), 396–401, 2015.
76. MANZI, Pamela et al. Nutrients in edible mushrooms: an inter-species comparative study. **Food chemistry**, v. 65, n. 4, p. 477-482, 1999.
77. MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Maxillofac Surg**, v. 61, n.9, p.1115-1117, 2003.
78. MARX, R.E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROU-MAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v.63, n.11, p.1567- 1575, 2005.
79. MASSA, L. F.; et al. Immunocytochemical study of amelogenin deposition during the early odontogenesis of molars in alendronate-treated newborn rats. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 54, n.6, p. 713–725, 2006.
80. MAVROKOKKI, T., et al. Nature and frequency of bisphosphonate-

associated osteonecrosis of the jaws in Australia. **Journal of oral and maxillofacial surgery**: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 65(3), 415–423, 2007.

81. MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an. **J Am Dent Assoc**, v. 136, n. 12, p. 1658-68, dez. 2005.

82. MISHRA, S. S.; et al. Review on Cleome gynandra. **Int. J. Res. Pharm. Chem.**, 1 (3): 681-689, 2011.

83. MISSO, G. et al. Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. **Cancer Biology & Therapy**, v. 13, n.14, p. 1491–1500, 2012.

84. MOZZATI, M. et al. Oral mucosa produces cytokines and factors influencing osteoclast activity and. **Clin Oral Investig**, v. 3, 2012.

85. MUNDY, G.; GARRET, R.; HARRIS, S.; CHAN, J.; CHEN, D.; ROSSINI, G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. **Science**; v.286, p.1946-1949, 1999.

86. NAIDU, V. P. S.; RAOL, Jitendra R. Pixel-level image fusion using wavelets and principal component analysis. **Defence Science Journal**, v. 58, n. 3, p. 338, 2008.

87. NEWMAN, C. L. et al. Cortical bone mechanical properties are altered in an animal model of progressive chronic kidney disease. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. 1–8, 2014.

88. NORDIN, M.; FRANKEL, V.H. **Biomecânica Básica do Sistema Musculoesquelético**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.

89. NORTON, J. T. et al. Cutting-edge nitrogen bisphosphonate-induced inflammation is dependent upon mast cells and IL-1. **Journal of Immunology**, v. 188, n. 7, p. 2977-2980, 2012

90. PARFITT, J. R.; DRIMAN, D. K. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. **Hum. Pathol.**, v. 38, p. 527-536, 2007.

91. PAZIANAS, M. et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with. **Clin Ther**, v. 29, n. 8, p. 1548-58, ago. 2007.

92. PAZIANAS, M., VAN DER GEEST, S., & MILLER, P. (2014). Bisphosphonates and bone quality. **Bone reports**, 3, 529, 2014.

93. PLOSKER G. L; LYSENG-WILLIAMSON, K. A. Atorvastatin: a pharmaco-economic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. **Pharmacoeconomics**, v. 25, n. 12, p. 1031-1053, 2007.

94. POZZI, S.; et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. **Leukemia & Lymphoma**, v. 48, n. 1, p. 56-64, 2007.
95. PREISS, D., et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. **JAMA**, 305(24), 2556–2564, 2011.
96. REDDY, P.V. et al. Evaluation of antioxidant activity of some plant extracts and their application in biscuits V Reddy, A Urooj, A Kumar Food Chemistry 90 (1), 317-321. **Food Chemistry**. 2005.
97. RIBEIRO, D. D. S. F., et al. Tocoyena sellowiana extract decreases bone loss in an experimental model of periodontitis in rats: Putative role for cyclooxygenase-2 and IL-1? inhibition. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, 98, 863–872, 2018.
98. RODAN, G.; RESZKA, A.; GOLUB, E.; RIZZOLI, R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. **Curr Med Res Opin**, v. 20, n. 8, pp. 1291-1300, aug. 2004.
99. RODAN, G.A; FLEISCH, H.A. Bisphosphonates: mechanisms of action. **J Clin Invest**, v. 97, n.12, p.2692-6, 1996.
100. ROGERS, M. J. et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. **Cancer**, v. 88, Suppl. 12, p. 2961-2978, 2000.
101. ROMAGNA, et al. Profilaxia antibiótica de infecção pós-operatória nos períodos pré e pósoperatórios em cirurgia de terceiros molares. **RFO**, V. 13, p. 19-25, 2008.
102. ROP O., MLCEK J., JURIKOVA T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects. **Nutr. Rev.**; 67: 624–631, 2009.
103. ROSSINI M, et al. Long-term effects of amino-bisphosphonates on circulating $\gamma\delta$ T cells. **Calcif Tissue Int** 91: 395-399, 2012.
104. RUGGIERO SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2014 update. **J Oral**.
105. RUPEL, K.; et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Oral Oncology** v. 50, n. 11, 1049-1057, 2014.
106. RUSSELL, R. G. G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology bisphosphonates on breast cancer cell lines. **Pediatrics**, v.119, p. S150-162, 2008.
107. RUSSELL, R.G.G., et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy.

Osteoporos Int 19, 733–759, 2008.

108. SANTIN, S.P. **Avaliação Morfológica e Biomecânica dos Efeitos da Radiação Gama em Osso Humano Liofilizado ou Congelado**. 2014. 81 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2014.

109. SANTINI, D. et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating. **Clin Cancer Res**, v. 9, n. 8, p. 2893-7, Aug 1 2003.

110. SAPIR-KOREN, R.; LIVSHITS, G. Osteocyte control of bone remodeling: is sclerostin a key molecular coordinator of the balanced bone resorption–formation cycles? **Osteoporosis International**, v. 25, n.12, p. 2685-2700, 2014

111. SCHELLER, E. L. et al. Zoledronic acid inhibits macrophage SOCS3 expression and enhances cytokine production. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 112, n.11, p. 3364–3372, 2011.

112. SCHEPER, M. A., et al. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. **British journal of haematology**, 144(5), 667–676, 2009.

113. SCHWARTZ HC. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update and CTX. **J Oral Maxillofac Surg**. 2014;73(3):377, 2014.

114. SILVA P.G., et al. Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Arch Oral Biol**, 60(9):1237–45, 2015.

115. SILVA, P. G. B. **Expressão de marcadores inflamatórios na osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos e efeito do tratamento crônico com ácido zoledrônico nos tecidos gengival e ósseo dentário de ratos**. 2016. 118 f. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

116. SILVA, P. G. DE B. et al. Chronic treatment with zoledronic acid alters the expression levels of inflammatory, bone and apoptotic markers and toll-like receptors 2 and 4 in rat dental pulp. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 2019.

117. SILVA, P. G., et al. Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Archives of oral biology**, 60(9), 1237–1245, 2015.

118. SILVERMAN, S. L., & LANDESBURG, R. (2009). Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. **The American journal of medicine**, 122(2 Suppl), S33–S45.

119. SONG, C., et al. Simvastatin induces estrogen receptor-alpha (ER-alpha) in murine bone marrow stromal cells. **Journal of bone and mineral metabolism**,

26(3), 213–217, 2008.

120. SOUSA, L. H., et al. Effects of atorvastatin on periodontitis of rats subjected to glucocorticoid-induced osteoporosis. **J. Periodontol.**, v. 87, n.01, p. 1206–1216, 2016.

121. STEVENS, Alan et al. **Anatomía patológica**. Madrid: Harcourt, 2001.

122. TAN, J.; YANG, N.; FU, X.; CUI, Y.; GUO, Q.; MA, T. Single-Dose Local Simvastatin Injection Improves Implant Fixation via Increased Angiogenesis and Bone Formation in an Ovariectomized Rat Model. **Med Sci Monit.**, v.21, n.5, p. 1428-1439, 2015.

123. TEITELBAUM, S. L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? **The American Journal of Pathology**, v. 170, n. 2, p. 427–435, 2007.

124. TEITELBAUM, Steven L.; ROSS, F. Patrick. Genetic regulation of osteoclast development and function. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, n. 8, p. 638-649, 2003.

125. TEIXEIRA, A. H., et al. *Stemodia maritima* L. Extract Decreases Inflammation, Oxidative Stress, and Alveolar Bone Loss in an Experimental Periodontitis Rat Model. **Frontiers in physiology**, 8, 988, 2017.

126. THIERS, D. et al. *Chenopodium ambrosioides* Linn Mitigates bone Loss in Rats with Periodontitis. **Journal of Dentistry**, v. 1, p., 2023 (*in press*).

127. TSAO C, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. **J Oral Maxillofac Surg**; 71:1360-1366, 2013

128. TWISS, I. M. et al. The sugar absorption test in the evaluation of the gastrointestinal intolerance to bisphosphonates: studies with oral pamidronate. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 69, p. 431-437, 2001.

129. UDA, Y.; et al. Osteocyte Mechanobiology. **Current Osteoporosis Reports**, v. 15, n. 04, p. 318–325, 2017.

130. UEDA S, ICHISEKIT, YOSHITOMI Y, YONEKURA H, UEDA Y, KANEUJI A, MATSUMOTO T. Osteocytic cell necrosis is caused by a combination of glucocorticoid-induced Dickkopf-1 and hypoxia. **Med Mol Morphol.**, v.48, n.2, p.69-75, 2015.

131. UEDA S, ICHISEKIT, YOSHITOMI Y, YONEKURA H, UEDA Y, KANEUJI A, MATSUMOTO T. Osteocytic cell necrosis is caused by a combination of glucocorticoid-induced Dickkopf-1 and hypoxia. **Med Mol Morphol.**, v.48, n.2, p.69-75, 2015.

132. VIDAL-GUTIÉRREZ, X., et al. Dental extraction following zoledronate, induces osteonecrosis in rat's jaw. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, 22(2), e177–e184, 2017.

133. VIEIRA, L. V., et al. Milk Kefir therapy reduces inflammation and alveolar bone loss on periodontitis in rats. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, 139, 111677, 2021.
134. VIGUET-CARRIN, S.; GARNERO, P.; DELMAS, P.D. The role of collagen in bone strength. **Osteoporosis International**.v. 17, n.3, p. 319-336, 2006.
135. WANG, J.; KALHOR, A.; LU, S.; CRAWFORD, R.; NI, J.; XIAO, Y. iNOS expression and osteocyte apoptosis in idiopathic, non-traumatic osteonecrosis. **Acta orthopaedica**, v. 86, n.1, p. 134-41, 2015
136. WANG, J.Y.; CHEN, H.; SU, X.; ZHOU, Y.; LI, L. Atorvastatin Pretreatment Inhibits Myocardial Inflammation and Apoptosis in Swine After Coronary Microembolization. **J Cardiovasc Pharmacol Ther.**, v.39, p.207-219, 2016
137. WILLERT, K., NUSSE, R. Wnt proteins. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 4, n. 9, p. a007864, 2012.
138. WIMALAWANSA S. J. Nitric oxide: new evidence for novel therapeutic indications. **Expert opinion on pharmacotherapy**, 9(11), 1935–1954, 2008
139. YBARRA J, Ade R, Romeo JH. Osteoporosis in men: a review. nursing. **Clinics of North America** 1996; 31(4): 805-12 apud Rennó ACM, Driusso P, Ferreira V. 2001.
140. YOU L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W, et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. **Bone** 2008; 42(1): 172-9.
141. ZARA, S. et al. Zoledronic acid at subtoxic sutica extensão do estágio osteoblástico de osteoblastos humanos primários. **Clinical Oral Investigigations**, 19, 601-611, 2015.
142. ZHANG, S et al. Local Administration of Simvastatin Stimulates Healing of an Avascular Meniscus in a Rabbit Model of a Meniscal Defect. **Am J Sports Med.** v.44, n.7, p.1735-1743, 2014.